

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE FARMÁCIA



INFEÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C: EVOLUÇÃO DOS MODELOS DE AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Ana Luísa Dos Santos Ferreira Pinto

Dissertação orientada pelo Professor Doutor Luís Silva Miguel e
coorientada pela Professora Doutora Ana Paula Martins

MESTRADO EM REGULAÇÃO E AVALIAÇÃO DE MEDICAMENTOS E
PRODUTOS DE SAÚDE

2017

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE FARMÁCIA



INFEÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C: EVOLUÇÃO DOS MODELOS DE AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Ana Luísa Dos Santos Ferreira Pinto

Dissertação orientada pelo Professor Doutor Luís Silva Miguel e
coorientada pela Professora Doutora Ana Paula Martins

MESTRADO EM REGULAÇÃO E AVALIAÇÃO DE MEDICAMENTOS E
PRODUTOS DE SAÚDE

2017

DEDICATÓRIA

Ao Ivo.

Aos meus pais.

AGRADECIMENTOS

A todos que, durante a fase de elaboração da dissertação, me apoiaram e incentivaram a produzir um trabalho credível e relevante. Aqueles que, pelos seus ensinamentos ao longo dos anos académicos transatos, tornaram possível elaborar este trabalho de forma correta e cientificamente plausível. A todos aqueles que deram o seu contributo para que este trabalho fosse realizado, os meus sinceros agradecimentos.

Ao Professor Doutor Luís Silva Miguel, pela mestria e orientação prestada e dedicada.

À Professora Doutora Ana Paula Martins, pela liderança entusiasta e confiável.

À minha família, agradeço todo o carinho e dedicação.

Ao Ivo, meu marido, devo um agradecimento especial pelo amor e também pela enorme paciência e apoio com que me acompanhou durante este percurso.

Aos meus amigos.

A todos aqueles que contribuíram para a pessoa que sou hoje.

Muito obrigada a todos.

RESUMO

Este estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática das estruturas e dos parâmetros chave dos modelos analíticos de decisão apresentados nas avaliações económicas do tratamento da hepatite C crónica, publicadas até 1 de Janeiro de 2016.

Esta revisão excluiu estudos não redigidos em inglês ou português; revisões sistemáticas de avaliações económicas; artigos que não apresentaram uma representação esquemática do modelo; artigos que avaliaram apenas o impacto financeiro ou o custo da doença, ou que incluíram doentes co-infectados com outras infeções virais ou com outras comorbilidades.

Sessenta e três estudos foram apropriados para revisão e extração de dados.

A maioria dos estudos usou uma estrutura de modelo de Markov semelhante, baseada em seis principais estadios básicos de saúde. Em muitos estudos, o modelo utilizado expandiu o estadio de saúde hepatite C crónica e/ou cirrose descompensada.

À medida que o tratamento continua a evoluir, as questões de pesquisa abordam a heterogeneidade que existe numa população infetada pelo VHC e incorporam um novo conjunto de marcadores iniciais preditivos da eficácia do tratamento.

Com isso em mente, para análises futuras, e à medida que as questões farmacoeconómicas se tornam mais importantes para os tomadores de decisão em sistemas de saúde em todo o mundo, a estrutura do modelo e as fontes de dados clínicos, epidemiológicos e de custo devem estar adequadas e disponíveis para abordar as questões de pesquisa colocadas e realizar análises económicas válidas para o tratamento da hepatite C.

Palavras-chave: hepatite C, avaliação económica, modelização, custo-efetividade, custo-utilidade.

ABSTRACT

This study aimed to systematically review the structural frameworks and key parameters of decision-analytic models as reported in economic evaluations of chronic hepatitis C treatment published until January 1, 2016.

This review excluded non-English and non-Portuguese language studies; systematic review of economic evaluations; articles not reporting a modelling technique; articles reporting only budget impact or cost-of-illness analysis, or including patients co-infected with other viral infections or patients with other comorbidities.

Sixty-three studies were appropriate for review and data extraction.

Most studies used a similar Markov-based modelling structure, based on a disease pathway with six basic health states. In many studies, the model expanded the chronic hepatitis C health state and/or the decompensated cirrhosis state.

As the treatment landscape continues to evolve, the research questions of the future will address the heterogeneity that exists in a HCV-infected population, and will incorporate a new set of early markers of treatment effectiveness.

With this in mind, for further research, and as issues of cost-effectiveness become more important for decision makers in healthcare systems worldwide, modeling framework and clinical, epidemiological and costing data should be adequate and available for address the research question posed and conducting valid economic analyses of CHC treatment.

Key-words: hepatitis C, economic evaluation, modelling, cost-effectiveness, cost-utility.

ÍNDICE GERAL

DEDICATÓRIA	i
AGRADECIMENTOS	ii
RESUMO	iii
ABSTRACT	iv
ÍNDICE GERAL.....	v
ÍNDICE DE FIGURAS	viii
ÍNDICE DE TABELAS	ix
LISTA DE SIGLAS.....	x
CAPÍTULO 1 INTRODUÇÃO	1
1.1 INTRODUÇÃO.....	1
1.2 MÉTODOS.....	2
CAPÍTULO 2 INFEÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C: <i>BACKGROUND</i>	4
2.1 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO	4
2.1.1 DISTRIBUIÇÃO DOS GENÓTIPOS	6
2.1.2 RISCO DE INFEÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C	6
2.1.2.1 Transmissão Associada aos Cuidados de Saúde	7
2.1.2.2 Transmissão em Utilizadores de Drogas Injetáveis	7
2.1.2.3 Transmissão Vertical	8
2.1.2.4 Transmissão Sexual	8

2.1.2.5 Outras Vias de Transmissão	8
2.1.3 COINFEÇÕES	9
2.1.3.1 Coinfeção VIH/VHC	9
2.1.3.2 Coinfeção VHB/VHC	10
2.1.3.3 Coinfeção TB/VHC	10
CAPÍTULO 3 HISTÓRIA NATURAL DA INFEÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C	12
3.1 HEPATITE C AGUDA	14
3.2 HEPATITE C CRÓNICA	15
CAPÍTULO 4 TERAPÊUTICA DA INFEÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C	18
CAPÍTULO 5 ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÓMICA	24
5.1 CONCEITOS BÁSICOS.....	24
5.2 REVISÃO SUMÁRIA.....	25
CAPÍTULO 6 ANÁLISE GLOBAL.....	148
CAPÍTULO 7 CONCLUSÃO	159
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	161
APÊNDICES	197
APÊNDICE A - FLUXOGRAMA DE PESQUISA DE LITERATURA	198

APÊNDICE B - ESTUDOS QUE AVALIAM A HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C	199
APÊNDICE C - MARCOS NA EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA.....	200
APÊNDICE D - RESUMO DAS PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÓMICA.....	201
APÊNDICE E - ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÓMICA: CUSTOS (INPUTS).....	242
APÊNDICE F - RESUMO DOS RESULTADOS DOS ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÓMICA	269
APÊNDICE G - RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DOS MODELOS DOS ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÓMICA.....	300
APÊNDICE H - PROBABILIDADES DE TRANSIÇÃO USADAS NOS MODELOS DOS ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÓMICA	329
APÊNDICE I - OUTRAS PROBABILIDADE DE TRANSIÇÃO USADAS NOS MODELOS DOS ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÓMICA	353
APÊNDICE J - VALORES DE UTILIDADE USADOS NOS MODELOS DOS ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÓMICA.....	357
ANEXOS	370
ANEXO K - PREVALÊNCIA ESTIMADA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C	371
ANEXO L - DISTRIBUIÇÃO MUNDIAL DOS GENÓTIPOS DO VÍRUS DA HEPATITE C	372
ANEXO M - HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C.....	373

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma que descreve a metodologia de seleção dos estudos	198
Figura 2: Marcos na evolução do tratamento da hepatite C crónica	200
Figura 3: Prevalência regional e número de indivíduos infetados pelo VHC (todas as idades)	371
Figura 4: Distribuição mundial dos genótipos do VHC	372
Figura 5: História natural da infeção pelo VHC	373

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Estudos retrospectivos, prospetivos e retrospectivos/prospetivos que avaliam a história natural da infeção pelo VHC	199
Tabela 2: Resumo das principais características dos estudos de avaliação económica	201-241
Tabela 3: Estudos de avaliação económica: custos (<i>inputs</i>).....	242-268
Tabela 4: Resumo dos resultados dos estudos de avaliação económica	269-299
Tabela 5: Resumo das características dos modelos dos estudos de avaliação económica.....	300-328
Tabela 6: Probabilidades de transição usadas nos modelos dos estudos de avaliação económica.....	329-352
Tabela 7: Outras probabilidades de transição usadas nos modelos dos estudos de avaliação económica.....	353-356
Tabela 8: Valores de utilidade usados nos modelos dos estudos de avaliação económica.....	357-369

LISTA DE SIGLAS

ACB:	Análise Custo Benefício
ACE:	Análise Custo Efetividade
ACU:	Análise Custo Utilidade
ADN:	Ácido Desoxirribonucleico
AIM:	Autorização de Introdução no Mercado
ALT:	Alanina Aminotransferase
ARN:	Ácido Ribonucleico
Asc:	Ascite
AST:	Aspartato Aminotransferase
ASV:	Asunaprevir
AADs:	Antivirais de Ação Direta
AVGs:	Anos de Vida Ganhos
Asc R:	Ascite Refratária
AVAQs:	Anos de Vida Ajustados pela Qualidade
BOC:	Boceprevir
BNHI:	<i>Bureau of National Health Insurance</i>
C:	Citosina
CHC:	Carcinoma Hepatocelular

CHF:	Franco Suíço
CVB:	Carga Viral Baixa
CVE:	Carga Viral Elevada
dL:	Decilitro
DCV:	Daclatasvir
DSV:	Dasabuvir
EH:	Encefalopatia Hepática
EBV:	Elbasvir
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPO:	Epoetina
EUA:	Estados Unidos da América
eRVR:	<i>extended Rapid Virologic Response</i>
EQ-5D:	EuroQoL – 5 Dimensões
FDA:	<i>Food and Drug Administration</i>
G:	Genótipo
g:	Grama
GRV:	Grazoprevir
HVE:	Hemorragia por Rotura de Varizes
HUI-Mark III:	<i>Health Utility Index Mark III</i>
IL:	Interleucina
IPs:	Inibidores da Protease
IVA:	Imposto Sobre o Valor Acrescentado

IFN- α :	Interferão Alfa
kg:	Quilograma
kDa:	Kilodaltons
LDV:	Ledispavir
Log:	Logaritmo
LYGs:	<i>Life Years Gain</i>
mg:	Miligrama
mL:	Mililitro
MU:	Milhões de Unidades
mEq:	Miliequivalente
NA:	Não Aplicável
NICE:	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OMS:	Organização Mundial de Saúde
OMV:	Ombitasvir
PAR:	Resposta Parcial
PCR:	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PTV:	Paritaprevir
PegIFN- α :	Interferão-alfa Peguilado
QALYs:	<i>Quality Adjusted Life Years</i>
RN:	Resposta Nula
RR:	Recaída
RBV:	Ribavirina

RCE:	Rácio Custo Efetividade
RCM:	Resumo das Características do Medicamento
RCT:	<i>Randomized Control Trial</i>
RCU:	Rácio Custo Utilidade
RGT:	<i>Response-guided Therapy</i>
RTV:	Ritonavir
RVL:	Resposta Viroológica Lenta
RVP:	Resposta Viroológica Precoce
RVR:	Resposta Viroológica Rápida
RVS:	Resposta Viroológica Sustentada
RCEI:	Rácio Custo Efetividade Incremental
RCUI	Rácio Custo Utilidade Incremental
SEK:	Coroa Sueca
SMV:	Simeprevir
SoC:	<i>Standard of Care</i>
SOF:	Sofosbuvir
SIDA:	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SF-36:	<i>Short-Form 36</i>
T:	Timina
TB:	Tuberculose
TVR:	Telaprevir
UE:	União Europeia

UI:	Unidades Internacionais
UDI:	Utilizadores de Drogas Injetáveis
VHB:	Vírus da Hepatite B
VHC:	Vírus da Hepatite C
VIH:	Vírus da Imunodeficiência Humana
VPN:	Valor Preditivo Negativo
VPP:	Valor Preditivo Positivo
\$:	Dólar
€:	Euro
¥:	Iene Japonês
£:	Libra
µg:	Micrograma

*“O que verdadeiramente somos é aquilo
que o impossível cria em nós.”*

Clarice Lispector

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

1.1 INTRODUÇÃO

Por mais de uma década, o tratamento padrão da infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) consistiu na combinação de interferão-alfa (IFN- α) ou interferão-alfa peguilado (PegIFN- α) e ribavirina (RBV) durante 24 a 48 semanas, dependendo do genótipo viral (1).

Em 2011, o telaprevir (TVR) e o boceprevir (BOC) constituíram a primeira geração de antivirais de ação direta (AADs), ao receberem autorização de introdução no mercado (AIM) nos Estados Unidos da América (EUA) e na União Europeia (UE). Estes fármacos, e outros que se seguiram, revolucionaram as regras de tratamento da infecção pelo VHC, devido à sua eficácia superior, tolerabilidade melhorada e regimes terapêuticos potencialmente mais curtos (1)(2).

No entanto, o cenário em que ocorreu a introdução destes novos medicamentos não foi o mesmo que recebeu a entrada do PegIFN- α . Os custos dos cuidados de saúde aumentaram e a atenção está focada na demonstração do valor das novas terapêuticas (1).

Embora, na próxima década, se perspetive uma diminuição da incidência e prevalência da infecção pelo VHC, as complicações da doença aumentarão, à medida que a população infetada envelhece, levando a um crescimento acentuado da sua despesa (1)(3).

A atual situação que se verifica na infecção pelo VHC, com um conjunto emergente de fármacos eficazes e dispendiosos, é um exemplo ideal onde os estudos de avaliação farmacoeconómica podem ser extraordinariamente úteis. A fim de tomar decisões sobre o uso ideal das terapêuticas disponíveis, torna-se fundamental compreender o equilíbrio entre os

seus custos e consequências para a saúde, especialmente para os sistemas de saúde limitados pelo aumento dos custos (1).

O objetivo deste trabalho consiste em analisar modelos utilizados nos estudos de avaliação económica de medicamentos para a infeção pelo VHC. Para atingir este propósito, revelou-se necessário o estudo prévio de alguns tópicos relacionados com a epidemiologia, história natural e evolução terapêutica da infeção pelo VHC, abordados nos capítulos iniciais desta dissertação.

1.2 MÉTODOS

Realizou-se uma revisão sistemática da literatura sobre análises farmacoeconómicas publicadas para o tratamento da hepatite C crónica.

A pesquisa, conduzida na base de dados PubMed, foi limitada aos documentos redigidos em inglês e português publicados até 1 de Janeiro de 2016.

Os seguintes termos foram utilizados: (“*economic analysis*” ou “*economic evaluation*” ou “*cost effectiveness*” ou “CE” ou “CEA” ou “*cost utility*” ou “CUA” ou “*cost benefit*” ou “CBA” ou “*quality adjusted life years*” ou “QALY”) e (“*hepatitis C*” ou “*chronic hepatitis C*” ou “CHC” ou “HCV” ou “*hepacivirus*”).

A revisão de todas as citações identificadas, de acordo com os objetivos da dissertação, foi realizada em duas etapas. Em primeiro lugar, os títulos e resumos foram avaliados para selecionar artigos apropriados e potencialmente relevantes. Em segundo lugar, os textos completos dos estudos foram totalmente avaliados para considerar a sua inclusão. As referências bibliográficas dos artigos que preenchem os critérios de inclusão foram também examinadas, para identificar possíveis estudos não encontrados na pesquisa inicial.¹

Os critérios de elegibilidade foram os seguintes: 1) avaliações económicas comparando tratamentos para hepatite C (as revisões sistemáticas de avaliações económicas, os estudos

¹ Ver APÊNDICE A

que avaliam o impacto financeiro ou o custo da doença, ou a relação custo-efetividade dos programas de *screening* foram excluídos) e 2) documentos em inglês e português publicados até 1 de Janeiro de 2016.

Foram excluídos estudos que não apresentam uma representação esquemática do modelo, a menos que referenciem a sua consulta em fonte bibliográfica correspondente a um artigo selecionado para análise; que incluam e modelem populações de doentes coinfectadas com outras infeções virais, por exemplo, vírus da imunodeficiência humana (VIH) e vírus da hepatite B (VHB), ou com outras complicações, como alcoolismo e utilização de drogas injetáveis. No que respeita à idade dos doentes, nenhuma restrição foi estabelecida.

A informação obtida dos 63 artigos que atendem aos critérios supracitados foi sumariamente narrada e discutida, no Capítulo 5 – Estudos de Avaliação Económica, e, quando disponível, extraída e compilada em tabelas, nos Apêndices D a J.

No que se refere aos critérios de redação e apresentação do trabalho, este teve como base o “Regulamento Geral do Ciclo de Estudos conducente ao Grau de Mestre” da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa (4) e o “Guia Prático sobre a Metodologia Científica” da Prof.^a Doutora Manuela Sarmento (5).

CAPÍTULO 2

INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C: *BACKGROUND*

2.1 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO

A verdadeira prevalência da infecção pelo VHC não é conhecida, devido à inexistência de estudos epidemiológicos que envolvam amostras representativas da população (6).

Em 2013, uma revisão sistemática concluiu que 185 milhões de pessoas tinham uma história de infecção pelo VHC (presença de anticorpos anti-VHC). Destas, cerca de 130-150 milhões estariam cronicamente infetadas (ARN-VHC positivo) (3). Uma revisão sistemática mais recente estimou que 115 milhões de pessoas apresentam anticorpos anti-VHC e 80 milhões têm ARN-VHC positivo^{II} (7). Estas análises de prevalência global indicam que existem hoje menos pessoas infetadas, o que pode ser explicado por uma diminuição da incidência da infecção, pela melhoria registada nos testes de diagnóstico serológicos para o VHC, o que leva a uma diminuição dos resultados falso-positivos (3), e pelo aumento do número de mortes por ano devido a doenças relacionadas com o VHC (7).

A incidência da hepatite C diminuiu na década de 1990, após a descoberta do VHC, o que resultou na introdução da triagem do sangue para este vírus, melhorias no controlo da infecção e práticas de injeção seguras entre utilizadores de drogas injetáveis (UDI) (3).

Apesar do declínio da incidência e da prevalência da hepatite C, um grande número de pessoas, infetadas há 30-60 anos, estão agora a morrer de cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC), complicações relacionados com o VHC que geralmente levam décadas para se desenvolver (3).

^{II} Ver ANEXO K

De acordo com estimativas do *Global Burden of Disease Study*, o número de mortes devido à hepatite C foi de 333 000 em 1990, 499 000 em 2010 e 704 000 em 2013 (8)(9).

Calcula-se que morrem anualmente 700 000 pessoas por causas relacionadas com o VHC (3). Na ausência de sucesso terapêutico, estima-se que a morbilidade e mortalidade continuem a aumentar nos próximos anos, colocando uma carga significativa sobre os cuidados de saúde e o sistema económico (6)(10)(11).

De notar que, atualmente, alguns países registam um ressurgimento da infeção pelo VHC entre os jovens UDI e homens homossexuais infetados pelo VIH (3).

As estimativas da incidência anual indicam que 3 a 4 milhões de pessoas estão infetadas (12). Hoje, em conjunto, China, Paquistão, Nigéria, Egito, Índia e Rússia, contribuem para mais de metade do total de infeções (7).

Em Portugal, estima-se que a taxa anual de incidência da hepatite C seja de, pelo menos, um novo caso/100 000 habitantes por ano, o que corresponderá a um número mínimo de 100 novos casos por ano. A prevalência atual da doença situa-se entre 1-1,5%, ou seja, existirão atualmente 100 000-150 000 doentes infetados pelo VHC. Destes, assume-se que apenas 30% se encontrem diagnosticados, correspondendo a aproximadamente 37 500 doentes (6). Relativamente à distribuição dos doentes diagnosticados pelos diferentes estadios de desenvolvimento da doença, estima-se que a grande maioria se encontre atualmente com hepatite C crónica (60%), estando os restantes distribuídos pelos estadios de cirrose hepática compensada (30%), descompensada (6%) e CHC (4%) (6).

A caracterização da prevalência da infeção em subpopulações de risco estima percentagens muito elevadas de VHC nos utilizadores de drogas por via endovenosa (50%), em particular nos utilizadores de longa duração (80%) e nos doentes coinfectados pelo VIH (30%). Outros grupos de risco identificados, ainda que com menor prevalência, são os doentes em hemodiálise (5%), recetores de transfusões sanguíneas antes de 1992 (2%) e bebés de mulheres infetadas pelo VHC – transmissão vertical (1,5%) (6).

O número estimado de mortes devidas ao VHC em Portugal poderá oscilar entre as 600-984 mortes/ano (6).

2.1.1 DISTRIBUIÇÃO DOS GENÓTIPOS

O VHC é um vírus de ARN de cadeia simples e sentido positivo, com cerca de 9000 ribonucleótidos, pertence à família *Flaviviridae* e ao género *Hepacivirus* e apresenta grande variabilidade genética (13)(14).

Atualmente, a maior parte da literatura considera a existência de seis genótipos principais (3)(6)(7). Contudo, há fontes que referem a identificação de sete genótipos do VHC (15)(16).

A determinação do genótipo (G) do VHC é de importância clínica fulcral, pois determina a terapêutica a instituir, bem como a sua duração e probabilidade de resposta (3)(6)(7).

A nível mundial, verifica-se que o VHC-G1, sendo responsável por 46,2% de todas as infeções em adultos, é o mais comum, seguido pelo VHC-G3 (30,1%), G2 (9,1%), G4 (8,3%), G6 (5,4%) e G5 (0,8%) (15). O VHC-G1b é o subtipo mais comum, com 22% de todas as infeções a nível global. Genótipos indefinidos ou combinados são responsáveis por 3% das infeções totais pelo VHC (7).

No entanto, existem variações significativas a nível regional e local ^{III}(3)(7). Em Portugal, à semelhança do que acontece a nível mundial, o VHC-G1 foi o genótipo mais prevalente em dois estudos epidemiológicos realizados no país (2001 e 2009), estando presente em 50-60% dos doentes, seguido pelo VHC-G3 (25%) e G4 (9,4%) (17).

2.1.2 RISCO DE INFEÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C

Destinatários de produtos sanguíneos ou procedimentos invasivos em instalações de cuidados de saúde com práticas de controlo de infeção inadequadas, utilizadores de drogas intravenosas e intranasais, indivíduos com tatuagens ou *piercings* corporais, aqueles que participam em atividades sexuais de alto risco, descendentes de mulheres infetadas pelo VHC e profissionais de saúde estão em maior risco de infeção pelo VHC (3)(12)(18).

^{III} Ver ANEXO L

Contudo, desde a introdução do rastreio de rotina ao sangue para o vírus e da utilização de agulhas esterilizadas, as principais coortes de doentes recém-infetados têm vindo a mudar. Hoje, nos países desenvolvidos, a maioria dos novos casos corresponde a pessoas que injetam drogas e homens homossexuais (12).

No entanto, a importância relativa dos fatores de risco para a infeção pelo VHC varia substancialmente, dependendo da região geográfica e da população estudada (3)(19).

2.1.2.1 Transmissão Associada aos Cuidados de Saúde

O risco de infeção pelo VHC varia, de acordo com a frequência de procedimentos médicos e o nível de práticas de controlo de infeção. Alta frequência de procedimentos e baixo nível de controlo pode resultar em alta prevalência do VHC na população em geral (3).

Com a identificação do VHC, em 1989, foram implementadas medidas de controlo aplicadas aos produtos sanguíneos e protocolos de esterilização de equipamento médico nos serviços de saúde, pelo que, nos países desenvolvidos, atualmente, é rara a infeção por esta via (3).

A infeção pelo VHC está fortemente associada com a desigualdade em saúde. Segundo o último relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS), *Global Database on Blood Safety* (2011), 39 países não realizam, por rotina, triagem para os vírus transmitidos pelo sangue (20).

O exemplo melhor documentado de transmissão associada a práticas de risco nos cuidados de saúde é a epidemia generalizada da infeção pelo VHC no Egito, onde a prevalência de ARN-VHC foi de 14,6% em algumas regiões, em 2015 (21).

2.1.2.2 Transmissão em Utilizadores de Drogas Injetáveis

Os utilizadores de drogas injetáveis (UDI) têm o maior risco de infeção. Globalmente, a prevalência do anticorpo anti-VHC é de 67% neste grupo (3).

Os UDI infetados com VHC estão em maior risco de mortalidade por todas as causas, o que reflete o papel combinado do uso de drogas injetáveis com o baixo nível socioeconómico, a falta de acesso a cuidados de saúde e outros fatores ambientais (3).

2.1.2.3 Transmissão Vertical

O risco de transmissão do VHC é estimado em 4-8% das mães com infeção pelo VHC e sem infeção pelo VIH e em 10,8-25% das mães com coinfeção VIH/VHC. Não existem intervenções comprovadas para reduzir o risco de transmissão (22–24).

2.1.2.4 Transmissão Sexual

Há pouco ou nenhum risco de transmissão sexual do VHC entre os casais heterossexuais não infetados pelo VIH e os homens homossexuais não infetados pelo VIH (3).

O risco de transmissão sexual está fortemente ligado à infeção pré-existente pelo VIH. Assim, pessoas com infeção pelo VIH, em particular homens homossexuais, estão em maior risco de infeção pelo VHC através de relações sexuais desprotegidas (3).

2.1.2.5 Outras Vias de Transmissão

Outras vias de transmissão do VHC incluem o uso de drogas intranasais e outras formas de transmissão pelo sangue, tais como a aquisição por profissionais de saúde, procedimentos cosméticos, como as tatuagens e *piercings* corporais, atos de escarificação e circuncisão (3).

O uso de drogas não injetáveis (por exemplo, através da partilha de equipamento de inalação de cocaína) está associado a um alto risco de infeção pelo VHC (3).

Pessoas com tatuagens têm maior prevalência do VHC em comparação com pessoas sem tatuagens (*odds ratio* = 2,24; IC 95%: 2,01, 2,50) (3).

2.1.3 COINFEÇÕES

2.1.3.1 Coinfecção VIH/VHC

Uma revisão recente da literatura estima que, no mundo, 2,3 milhões de pessoas podem estar coinfectadas com estes dois vírus (25).

Devido a vias de transmissão compartilhadas, certos grupos, em especial os UDI, têm altas taxas de coinfecção VIH/VHC (3).

A prevalência da coinfecção é geralmente mais alta em locais onde a principal via de transmissão do VIH é através do uso de drogas injetáveis (3).

A doença hepática relacionada com o VHC emergiu como uma das principais causas de morbidade e mortalidade nestes doentes, ultrapassando as doenças relacionadas com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) (26).

Ao longo das últimas décadas, a evidência tem demonstrado que doentes coinfectados pelo VIH/VHC não respondem tão bem à terapêutica para o VHC como os doentes monoinfectados pelo VHC (26)(27).

No entanto, os avanços e mudanças registados na gestão dos doentes com VIH e VHC resultaram na necessidade de rever e reavaliar esses paradigmas (26)(27).

Estudos recentes demonstram que a progressão aumentada para fibrose hepática, anteriormente relatada nos doentes coinfectados VIH/VHC, pode ser anulada por um melhor controlo do VIH, com terapêutica antirretroviral combinada mais segura, menos hepatotóxica e com início mais precoce (26)(27).

De facto, com a disponibilidade dos atuais regimes de terapia antirretroviral combinada, para doentes coinfectados VIH/VHC, as taxas de progressão para fibrose hepática e o risco de eventos relacionados com o fígado são cada vez mais semelhantes aos dos doentes monoinfectados pelo VHC. Porém, importância adicional deve ser dada a potenciais interações medicamentosas, reinfeção pelo VHC, bem como à propagação de resistência aos fármacos (26)(27).

2.1.3.2 Coinfecção VHB/VHC

O vírus da hepatite B (VHB) e o VHC partilham as mesmas vias de transmissão (28).

A verdadeira prevalência da coinfecção VHB/VHC é desconhecida (28). Esta coinfecção é comumente encontrada em países endémicos para o VHB - países da Ásia, África Subsariana e América do Sul (3).

O número de doentes coinfectados é, na verdade, subestimado, dado que muitos doentes com infeção crónica pelo VHC apresentam infeção oculta pelo VHB, isto é, antígeno de superfície do VHB (HBsAg) negativo e ácido desoxirribonucleico (ADN) do VHB detetável no soro e/ou tecido hepático (28).

A prevalência da coinfecção varia entre os diferentes estudos, dependendo da área geográfica envolvida, da população em estudo, dos critérios de seleção dos doentes e do desenho do estudo (28).

A coinfecção pode ter diferentes cenários clínicos que, na maioria dos casos, são difíceis de estabelecer. Qualquer um dos cenários, seja a coinfecção aguda (rara), a superinfeção/reinfeção pelo VHC ou pelo VHB, ou a infeção oculta pelo VHB num doente com infeção crónica pelo VHC (mais de 50% dos casos), pode provocar hepatite fulminante, hepatite crónica, cirrose ou CHC (28).

Os estudos mostram que existe uma interação entre os dois vírus, podendo as virémias apresentar flutuações. Qualquer um deles pode suprimir a replicação do outro e induzir a seroconversão dos anticorpos contra os antígenos (28).

Os doentes coinfectados VHB/VHC apresentam maior risco de cirrose descompensada e de CHC (28).

2.1.3.3 Coinfecção TB/VHC

Os grupos em maior risco de infeção pelo VHC estão também em risco de infeção por tuberculose (TB), pois a TB é endémica em muitos países onde os produtos derivados do sangue não são, por rotina, rastreados (3).

A TB é a doença mais comumente relacionada com a SIDA e a principal causa de mortalidade associada ao VIH (3).

Os UDI têm maior risco de desenvolver TB, independentemente do seu *status* VIH. Entre os UDI que desenvolvem TB, dois em cada três terão anticorpos anti-VHC. As pessoas que vivem com VIH e injetam drogas têm um risco duas a seis vezes maior de desenvolver TB, em comparação com os não-injetores (3).

Prisioneiros, que têm um alto risco de contrair o VHC, estão também em maior risco de coinfeção com TB - o encarceramento está associado a um risco vinte e três vezes superior de TB, em comparação com a população em geral (3).

Cuidados adequados para as pessoas a serem consideradas para o tratamento do VHC incluem triagem para TB ativa, pois a sua gestão clínica e tratamento terão em consideração os efeitos secundários e interações dos fármacos usados para tratar o VIH, TB e hepatites virais (3).

CAPÍTULO 3

HISTÓRIA NATURAL DA INFEÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C

O VHC foi identificado pela primeira vez em 1975 como o agente da hepatite não-A, não-B (29). Num estudo prospetivo, *Transfusion-Transmitted Viruses Study*, foram analisadas 1513 pessoas que receberam transfusões de sangue entre 1974 e 1979. Este agente foi identificado em 10% dos indivíduos, que mais tarde progrediram para doença hepática crónica. Destes, 20% desenvolveram cirrose. Adicionalmente, surgiram casos na comunidade não associados a transfusões (29)(30). A partir de então, realizaram-se inúmeros testes moleculares para a identificação deste novo agente.

Em 1989, *Choo* e colaboradores caracterizaram a sequência genómica do agente da hepatite não-A, não-B: um vírus de ARN que recebeu a designação de VHC (31).

A história natural da hepatite C é ainda muito controversa (32).

A definição da história natural da hepatite C implica o cumprimento das seguintes premissas: 1) o estabelecimento preciso da data da infeção; 2) a definição do início da doença; 3) a seleção de um grupo de controlo adequado, sem infeção; 4) a seleção de doentes não tratados e o seu seguimento por um longo período de tempo sem tratamento; 5) a monitorização prospetiva dos resultados finais esperados e inesperados e 6) o registo rigoroso dos cofatores de progressão da doença (33)(34).

No entanto, no estudo da história natural da hepatite C existem muitas limitações no cumprimento de todos estes critérios (32).

Efetivamente, a maioria das infeções agudas são assintomáticas, pelo que, raramente se consegue definir a data precisa da infeção e muitos dos doentes sem sintomatologia clínica aparente não são incluídos nos estudos observacionais (35).

As dificuldades em estudar o curso da infecção pelo VHC incluem também as fragilidades dos testes de diagnóstico virológico iniciais, aplicados na década de 1990, com ensaios de ARN-VHC menos sensíveis, dificuldades na determinação do genótipo do vírus e mudanças na prática clínica (35).

A terapia antiviral para a infecção pelo VHC melhorou dramaticamente ao longo dos últimos 20 anos, *guidelines* internacionais de tratamento foram desenvolvidas. Como consequência tornou-se eticamente impossível estudar a história natural da doença na ausência de intervenção farmacológica. Além disso, o seguimento destes doentes durante várias décadas, necessário pelo curso indolente da doença, pode ser difícil (35).

Acresce que, como referido, devido a vias de transmissão comuns, contato sanguíneo ou sexual, as coinfeções com o VHB ou o VIH não são raras em doentes com hepatite C e, portanto, torna-se difícil determinar o papel relativo do VHC no desenvolvimento de *endpoints* clínicos. O mesmo viés tem de ser considerado em relação ao consumo de álcool, que raramente tem sido definido na maioria dos estudos (35).

Existe ainda uma grande variabilidade interindividual na história natural, tanto da hepatite C aguda como da hepatite C crónica, que pode ser explicada, em parte, por uma combinação de vários fatores: virais, relacionados com o hospedeiro e ambientais (35).

Na avaliação da evolução da doença, identificam-se três tipos de estudos: retrospectivos, prospetivos e retrospectivos-prospetivos^{IV} (32).

Apesar das dificuldades metodológicas para investigar a história natural da infecção aguda e crónica pelo VHC, existem vários estudos bem executados que revelam importantes aspetos da doença hepática associada ao VHC^V (35).

^{IV} Ver APÊNDICE B

^V Ver ANEXO M

3.1 HEPATITE C AGUDA

Durante a fase aguda da infecção, a maioria dos doentes mantém-se assintomática ou apresenta sintomas inespecíficos, comuns a muitas infecções virais agudas, pelo que, é frequente a ausência de diagnóstico (6)(12). Sintomas ou sinais clínicos mais específicos de hepatite viral podem ser encontrados numa minoria de indivíduos: icterícia, urina escura, anorexia, aversão ao tabagismo em fumadores e desconforto abdominal (12).

A infecção inicial caracteriza-se pela deteção do vírus no sangue (ARN-VHC), 7 a 21 dias após a exposição, pelo aumento dos níveis de alanina aminotransferase (ALT) e de aspartato aminotransferase (AST), indicando lesão hepática, e pelo aparecimento gradual dos anticorpos anti-VHC, normalmente, 32 a 46 dias após a virémia (35).

Podem ser observados vários padrões de virémia durante a hepatite C aguda (12)(35).

Em alguns doentes, 14-46%, a infecção é autolimitada, com erradicação espontânea do vírus (níveis não detetáveis de ARN-VHC no sangue) (35). Vários fatores foram associados a maior probabilidade de resolução espontânea, como, por exemplo, o sexo feminino, o polimorfismo de nucleótido da interleucina 28B (IL28B), os alelos DRB1*11 e DQB1*0301 do complexo major de histocompatibilidade, os níveis séricos de proteína induzida pelo interferão gama 10 (IP10), o VHC-G1 e a apresentação de sintomas (12)(33)(35).

A maioria dos dados sugerem que a resolução na fase aguda, sem progressão para doença crónica, não é acompanhada por doença significativa, contudo, lesões histológicas menores foram observadas em indivíduos com resultados anticorpos anti-VHC positivo, ARN-VHC negativo (12).

O risco de reinfeção permanece uma possibilidade após resolução da infecção aguda. *The Australian Trial in Acute Hepatitis C* (ATAHC) definiu reinfeção como a deteção de infecção com uma estirpe VHC distinta da estirpe primária, após erradicação espontânea ou induzida por tratamento (12).

Cursos fulminantes de hepatite C aguda têm sido relatados apenas em casos isolados, em contraste com as infecções por outros vírus hepatotrópicos (35).

A principal complicação da infecção aguda pelo VHC é a evolução para a cronicidade (12).

3.2 HEPATITE C CRÓNICA

Depois de 6 meses de persistência do ARN do VHC no sangue, a infecção é definida como sendo crónica (12)(35).

A transição da fase aguda para a fase crónica é geralmente subclínica (12). Estima-se que 54-86% dos doentes adultos evoluem para cronicidade (35).

A história natural da doença crónica permanece incompletamente definida, apesar dos vários estudos desenvolvidos para avaliar a sua evolução (12)(35).

A maioria dos estudos publicados são retrospectivos, com os estudos prospetivos limitados pela dificuldade em identificar coortes de doentes e pela longa duração do seguimento requerido para atingir *endpoints* significativos. Estes últimos estão apenas disponíveis em grupos de doentes bem definidos, seguidos por períodos de acompanhamento relativamente curtos (12).

A metodologia dos estudos retrospectivos introduz vários fatores de enviesamento. Por um lado, é suscetível a inclusão de doentes com doença hepática mais avançada que recorreram a centros de referência. Por outro, a data da infecção inicial é muitas vezes imprecisa, sendo baseada na recordação, pelo doente, do primeiro contato com sangue ou produtos derivados, ou do consumo endovenoso de drogas (12).

Os dados obtidos a partir de estudos prospetivos mostram tipicamente menores taxas de complicações, uma vez que, os doentes não são identificados através da procura de atendimento médico e a duração do seguimento é relativamente curta, o que compromete a avaliação dos resultados (12).

Os estudos retrospectivos-prospetivos são realizados com base na identificação de doentes que desenvolveram hepatite C aguda no passado, os quais podem ser rastreados retrospectivamente e avaliados prospetivamente. Fornecem resultados semelhantes aos estudos prospetivos (32).

Uma vez estabelecida a infecção crônica, a erradicação espontânea do VHC raramente ocorre (6).

A progressão da doença é lenta, caracterizada por uma inflamação hepática persistente (12), levando ao desenvolvimento de cirrose em aproximadamente 15-51% dos doentes, ao longo de 20-30 anos de infecção pelo VHC (35).

No entanto, os dados publicados indicam diferentes taxas de progressão para cirrose, sendo a evolução para este estadió influenciada por diversos fatores. A idade, sexo masculino, consumo de álcool, obesidade, resistência à insulina, diabetes *mellitus* tipo II, terapêutica imunossupressora, fatores genéticos, coinfeção pelo VIH ou outros vírus hepatotrópicos são alguns dos fatores que foram associados a risco aumentado de progressão para cirrose (12)(35).

As taxas de progressão da fibrose aumentam significativamente com a idade e os dados sugerem que podem ser até trezentos vezes mais elevadas em doentes infetados na sua sétima década de vida em comparação com os infetados na sua terceira década de vida (12). O sexo masculino aumenta as taxas de fibrose até dez vezes, independentemente da idade (12).

A cirrose hepática tem uma fase de doença compensada e outra, mais tardia, de descompensação, quando surgem complicações da doença associadas à hipertensão portal e/ou insuficiência hepática (por exemplo, ascite, icterícia, encefalopatia hepática, rotura de varizes esofágicas, peritonite bacteriana espontânea, sépsis) (6).

Estima-se que, anualmente, 3-6% dos doentes com cirrose hepática compensada sofram uma descompensação clínica grave (6)(12). Após um primeiro episódio de descompensação hepática, a mortalidade aumenta para 18% no ano seguinte e a taxa de sobrevivência a 5 anos é de 50% (35). Pelo contrário, doentes com cirrose hepática compensada apresentam sobrevida na ordem dos 96%, 91% e 79% aos 3, 5 e 10 anos, respetivamente (34).

O VHC é também um vírus com potencial oncogénico, encontrando-se associado a 25-30% dos casos de CHC em todo o mundo. Na Europa, esta percentagem varia entre 40-70% (6).

A grande maioria dos casos de CHC (80%) ocorre em doentes cirróticos, principalmente naqueles com fibrose avançada. O risco de desenvolvimento de CHC nestes doentes é de 1-5% por ano (12)(35) e as estimativas do risco global de CHC a 5 anos situam-se entre 7-30% (6). O risco de mortalidade no primeiro ano após o diagnóstico de CHC é de 33% (6).

A doença associada ao VHC não está apenas confinada ao fígado. Manifestações extra-hepáticas incluem: crioglobulinemia, glomerulonefrite, tiroidite e síndrome de *Sjögren*, resistência à insulina, diabetes *mellitus* tipo II e doenças de pele, como porfiria cutânea tardia e líquen plano (3). Cerca de 40-74% dos doentes com infecção crónica pelo VHC desenvolvem, pelo menos, uma manifestação extra-hepática durante a sua vida (6). Estes doentes são também mais propensos a desenvolver disfunção cognitiva, fadiga e depressão (35)(36) - estes resultados podem ser associados com a replicação do vírus no cérebro, no entanto, o nexo de causalidade entre estas manifestações e a infecção crónica não é certo (3).

Devido ao complexo conjunto de variáveis que influenciam a progressão da doença é difícil estabelecer um prognóstico a nível individual e, consequentemente, o impacto global do tratamento em vários estadios e padrões de doença (12).

Contudo, a alta prevalência e incidência de hepatite C, a carga da doença e a ausência de uma vacina, requerem que o tratamento faça parte da estratégia de controlo desta patologia (12).

CAPÍTULO 4

TERAPÊUTICA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C

O tratamento do VHC tem evoluído rapidamente ao longo dos últimos anos (37).

O principal objetivo da terapêutica do VHC é a cura ou erradicação da infecção após cessação do tratamento, avaliada na prática clínica através da resposta virológica sustentada (RVS), isto é, nível indetetável de ARN-VHC (≤ 15 UI/mL) no sangue 12 (RVS12) ou 24 (RVS24) semanas após o final do tratamento (38).

A RVS12 e RVS24 foram aceites como *endpoints* terapêuticos pelas autoridades reguladoras na Europa e nos EUA, dado que a sua concordância é de 99%.

Estudos de *follow-up* a longo prazo demonstraram que uma RVS corresponde a uma cura definitiva da infecção pelo VHC em mais de 99% dos casos (38), afeta diretamente os resultados clínicos e a sobrevivência, diminuindo todas as causas de mortalidade (39–41).

A RVS encontra-se normalmente associada à resolução da doença hepática em doentes sem cirrose (38) e a uma diminuição muito significativa do risco de descompensação hepática, CHC e morte por doença hepática em doentes com cirrose, existindo mesmo em alguns casos reversão da cirrose (6). O VHC pode também afetar a neurocognição e uma supressão viral efetiva está associada a reversão de anomalias na ressonância magnética cerebral (38).

No início de 1990, o interferão-alfa (IFN- α) surge como o primeiro tratamento para o VHC (3)(16), proporcionando uma taxa de resposta inferior a 15% (42). Este fármaco, quando administrado por injeção subcutânea, inibe a replicação do vírus e modula a resposta imune contra as células hepáticas infetadas (43). A sua combinação com ribavirina (RBV), um análogo de nucleósidos cujo mecanismo ação contra o VHC não é claro (3), aumenta as taxas

de cura até cerca de 30% (42). A adição de polietilenoglicol ao interferão, através de um processo conhecido como peguilação, prolonga a semi-vida do fármaco (3).

Até 2011, o único tratamento aprovado para a hepatite C crónica consistia na terapêutica dupla com IFN- α peguulado (PegIFN- α) e RBV, durante 24 ou 48 semanas (2)(38). No entanto, este esquema terapêutico revelou-se mal tolerado, estando associado a efeitos adversos graves (42)(44) e resultando em taxas de cura entre 40% e 65%, dependendo do genótipo do doente, presença de cirrose, estado VIH e experiência de tratamento anterior (3).

A introdução de medicamentos que inibem diretamente o ciclo de replicação do VHC resultou numa melhoria significativa da terapêutica (16). Estes medicamentos, chamados antivirais de ação direta (AADs), têm como alvo três regiões importantes do genoma do VHC: protease NS3-4A, ARN polimerase dependente de ARN NS5A e NS5B (2)(3).

Em 2011, o telaprevir (TVR) e o boceprevir (BOC) constituíram a primeira geração de AADs, ao receberem autorização de introdução no mercado (AIM) para o tratamento de doentes com hepatite C crónica portadores de VHC-G1. Estes dois fármacos têm como alvo a protease serínica NS3-4A do VHC, sendo, desta forma, referidos como inibidores da protease (IPs) (38)(42). Aprovados em combinação com PegIFN- α e RBV permitem alcançar taxas de RVS até 75% (2). No entanto, além de serem apenas efetivos no tratamento de doentes com infeção pelo VHC-G1, eles causam efeitos secundários frequentes e, por vezes, graves, particularmente nas pessoas com doença mais avançada (3)(38)(42).

Em 2014, três novos AADs foram autorizados na UE para o tratamento da hepatite C crónica, em associação com outros medicamentos (38). O sofosbuvir (SOF), um análogo nucleótido inibidor da ARN polimerase dependente de ARN NS5B com atividade pangenotípica, foi aprovado em Janeiro de 2014 (45). O simeprevir (SMV), um inibidor da protease NS3-4A de 1ª geração, 2ª vaga, com atividade contra os genótipos 1 e 4, foi aprovado em Maio de 2014 (38)(46). O daclatasvir (DCV), um inibidor NS5A eficaz contra os genótipos 1 a 4, foi aprovado em Agosto de 2014 (47).

Cada um destes três AADs pode ser usado em regime de combinação tripla com PegIFN- α e RBV, produzindo taxas de RVS de 60-100%, de acordo com o AAD utilizado, o genótipo do

VHC, a presença de substituições de aminoácidos que conferem resistência ao AAD utilizado e a gravidade da doença hepática. Embora estas associações sejam melhor toleradas do que a combinação tripla incluindo TVR ou BOC, o seu perfil de efeitos secundários constitui um desafio, devido à utilização de PegIFN- α e RBV (38).

O ano de 2014 também marcou o início da era dos regimes terapêuticos livres de IFN, com o triunfo dos regimes orais baseados apenas nos AADs, altamente eficazes, seguros e que permitem o tratamento de doentes com cirrose avançada (42). Os esquemas terapêuticos livres de IFN foram amplamente utilizados em toda a Europa em 2014, inicialmente como parte de programas de acesso rápido, essencialmente em doentes com doença hepática avançada (score METAVIR F3 ou F4) (38).

Ensaio de fase III mostraram que a combinação de RBV e SOF em doentes infetados com VHC-G2, durante 12 semanas, ou VHC-G3, durante 24 semanas, originou taxas de RVS da ordem de 80-95% (48)(49). Num estudo recente, incluindo doentes com VHC-G4, este regime terapêutico resultou em taxas de RVS de 77% nos doentes tratados durante 12 semanas, contra 90% nos doentes tratados durante 24 semanas (50).

O regime SMV e SOF, com ou sem RBV, foi utilizado com base nos resultados do estudo COSMOS, um pequeno ensaio de fase II, em doentes infetados com VHC-G1, alcançando RVS em 93-100% dos casos (38)(46)(51). Os ensaios OPTIMIST-1 e OPTIMIST-2, de fase III, investigaram a segurança e eficácia de SMV e SOF em doentes cronicamente infetados com VHC-G1, sem e com cirrose, respetivamente. No estudo OPTIMIST-1, 310 doentes naïves e com tratamento prévio, sem cirrose foram randomizados para regimes com a duração de 8 semanas *versus* 12 semanas. A taxa de RVS12 global foi de 83% *versus* 97%, respetivamente (52). O estudo OPTIMIST-2, de braço único, investigou 12 semanas de SMV + SOF em 103 doentes sem e com tratamento prévio, com cirrose. A taxa de RVS12 global foi de 83%, com 88% em doentes naïves e 79% em doentes com tratamento prévio (53).

A associação de DCV e SOF, com ou sem RBV, também tem sido amplamente utilizada em toda a Europa em pessoas com doença hepática avançada (38), com base nos resultados de um estudo de fase II que incluiu doentes infetados com VHC-G1, reportando taxas de RVS12

de 98% (54). Neste estudo, 92% dos doentes com infecção pelo VHC-G2 e 89% dos doentes com infecção pelo VHC-G3 também não apresentaram qualquer sinal do vírus no sangue 12 semanas após o final do tratamento.

A combinação fixa de ledipasvir (LDV), um inibidor NS5A de primeira geração, e SOF (a seguir LDV/SOF) é recomendada para doentes infetados pelos genótipos 1, 4, 5 e 6 e para alguns doentes infetados pelo genótipo 3 (55). O ION-1, ensaio clínico de fase III, incluiu 865 doentes infetados com VHC-G1 sem tratamento prévio. Este estudo investigou a duração do tratamento (12 semanas *versus* 24 semanas) e a necessidade de RBV. A RVS12 foi de 97% a 99% em todos os braços, com nenhuma diferença na RVS no que respeita à duração do tratamento, à utilização de RBV, ou subtipo de G1. Dos participantes, 16% foram classificados como tendo cirrose. Não houve diferença na taxa de RVS12 naqueles com cirrose (97%) *versus* aqueles sem cirrose (98%) (56). O ION-3, ensaio clínico de fase III, incluiu 647 doentes infetados com VHC-G1, sem tratamento prévio e sem cirrose. Este estudo investigou a diminuição da duração do tratamento, 12 semanas *versus* 8 semanas, com ou sem RBV, sugerindo que, o tratamento de 8 semanas pode ser suficiente para alcançar RVS em mais de 90% dos doentes que apresentem baixa carga viral ($<6 \log \text{ UI/mL}$) (57). No entanto, dados preliminares baseados em coortes do mundo real (não-randomizadas) mostram resultados controversos sobre a efetividade comparável de 8 e 12 semanas (58). Dados de estudos de suporte mostraram que o LDV/SOF associado à RBV pode ser benéfico para certos doentes infetados pelo VHC-G3, bem como para doentes infetados com os genótipos 1, 4, 5 e 6, com ou sem cirrose e/ou doentes que tenham recebido um transplante hepático (55).

A associação de ombitasvir (OMV), paritaprevir (PTV) e ritonavir (RTV) (a seguir OMV/PTV/RTV), num único comprimido, mais dasabuvir (DSV), foi aprovada para o tratamento de doentes infetados com VHC-G1 (42). O OMV é um inibidor NS5A, o PTV é um inibidor NS3-4A e o RTV não tem uma ação direta contra o VHC, mas bloqueia a ação do CYP3A que decompõe o PTV, ou seja, potencia este AAD permitindo que tenha uma ação mais duradoura contra o vírus (59). Vários estudos de fase III (60–63) mostraram que esta combinação tripla de AADs, com ou sem RBV, atinge RVS de 95% a 100% em doentes com

VHC-G1. Taxas elevadas de RVS também foram reportadas em pessoas com VHC-G4 que receberam OMV/PTV/RTV com RBV, sem adicionar DSV (64–66). Em Outubro de 2015, a FDA emitiu um aviso de segurança alertando que o tratamento com OMV/PTV/RTV é contra-indicado em pessoas com doença hepática avançada subjacente, porque pode causar lesão hepática grave (67).

A associação fixa de elbasvir (EBV), um IP, e grazoprevir (GRV), um inibidor NS5A, (a seguir EBV/GRV) pode ser recomendada com base nos dados do estudo de fase III C-EDGE, que avaliou a sua eficácia e segurança, durante 12 semanas, em adultos sem tratamento prévio (genótipos 1, 4 e 6). No total, 382 doentes (91% da coorte) infetados com VHC-G1 (50% VHC-G1a, 41% VHC-G1b) receberam 12 semanas de EBV/GRV. A taxa de RVS12 foi de 92% em doentes com infeção pelo VHC-G1a (144/157) e 99% em doentes com infeção pelo VHC-G1b (129/131) (58).

Os resultados deste estudo de fase III suportaram as descobertas anteriores do ensaio de fase II C-WORTHY, em que taxas de RVS12 de 92% (48/52) e 95% (21/22) foram demonstradas em doentes naïves, sem cirrose, infetados com VHC-G1a e G1b, respetivamente, que receberam 12 semanas de EBV/GRV sem RBV. O ensaio C-WORTHY incluiu doentes monoinfetados com VHC e coinfetados com VIH/VHC (58).

As recomendações para doentes cirróticos são baseadas em 92 (22%) doentes com METAVIR F4, incluídos no estudo C-EDGE. A RVS12 foi de 97% no subgrupo de doentes cirróticos. Uma taxa de RVS de 97% (28/29) já havia sido demonstrada em doentes naïves, cirróticos, infetados com VHC-G1, tratados 12 semanas com EBV/GRV sem RBV, incluídos no ensaio C-WORTHY. A presença ou ausência de cirrose compensada não parece alterar a eficácia deste regime (58).

Os AADs permitem maiores taxas de cura do que os regimes à base de IFN, são mais seguros, melhor tolerados, com regimes de tratamento mais curtos (12 semanas ou 24 semanas), administrados por via oral, com uma carga de comprimidos reduzida e oferecem novas oportunidades para grupos de doentes anteriormente excluídos (2)(3).

Verifica-se que as novas combinações de dois ou três AADs demonstram excelente eficácia em geral, embora as taxas de cura entre certos subgrupos de doentes sejam mais baixas. Individualmente, cada AAD varia em termos de eficácia terapêutica, eficácia genotípica, eventos adversos e interações fármaco-fármaco, devendo ser utilizado em combinação com pelo menos um outro AAD (3).

Até Outubro de 2015, encontravam-se aprovados para o tratamento de pessoas com infeção pelo VHC os AADs referidos (3). Vários outros AADs estão atualmente em processo de desenvolvimento (42).

A figura 2^{VI} mostra as etapas cruciais da evolução do tratamento da hepatite C crónica, desde regimes baseados em IFN até às combinações orais livres de IFN (42). Esta revolução terapêutica mudou as regras para o tratamento do VHC, aumentando a perspetiva de erradicação do vírus (2).

^{VI} Ver APÊNDICE C

CAPÍTULO 5

ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÓMICA

5.1 CONCEITOS BÁSICOS

Os estudos de avaliação económica (*full economic evaluations*) são caracterizados pelo facto de compararem duas ou mais alternativas terapêuticas, sendo os seus custos e consequências valorizados quantitativamente (68).

Um dos primeiros passos na avaliação económica dos medicamentos consiste na escolha do tipo de análise a realizar (1). De acordo com a valorização adotada para as consequências, as técnicas de análise são classificadas em análise custo-efetividade (ACE); análise custo-utilidade (ACU) e análise custo-benefício (ACB) (69). Nenhuma destas metodologias é mutuamente exclusiva; os componentes destas análises podem fornecer informações complementares a uma questão clínica pertinente (1).

Uma vez estabelecido o perfil da análise, os pressupostos sobre a sua perspetiva, horizonte temporal, taxa de atualização, entre outros, devem ser considerados (1).

A perspetiva adotada num estudo é crítica, porque determina a identificação, quantificação e valorização dos recursos e influência a escolha das consequências (1)(69).

O horizonte temporal deve ser definido de modo a permitir identificar, de forma inequívoca, os principais custos e consequências (70). Dado que as complicações decorrentes da infeção pelo VHC podem não ocorrer durante vários anos, as avaliações económicas de medicamentos para a infeção pelo VHC, geralmente, requerem um horizonte temporal até à morte dos doentes (1).

No entanto, uma das questões relacionadas com um horizonte temporal de longo prazo, prende-se com o facto das pessoas valorizarem os custos e os resultados de saúde que

ocorrem no futuro de forma diferente da que fazem no presente (1). Assim, para os custos e consequências se referirem ao mesmo momento devem ser atualizados (70).

O *output* chave numa análise é o rácio custo-consequência. Este rácio é calculado como a diferença dos custos médios entre um grupo de tratamento e um grupo comparador (numerador), dividido pela diferença das consequências médias entre o grupo de tratamento e o grupo comparador (denominador). Nos casos em que o numerador é negativo e o denominador é positivo, o tratamento é considerado economicamente “dominante”, ou seja, é mais efetivo e mais barato e, portanto, deve ser a opção preferida. Nos casos em que o numerador é positivo e o denominador é negativo, o tratamento é considerado economicamente “dominado”, ou seja, tem maiores custos e menores efeitos e, portanto, deve ser a opção preterida (1)(69). Os valores limites do rácio, ou a vontade de pagar, que conferem “custo-efetividade” variam em todos os sistemas de saúde e, muitas vezes, não são explicitamente definidos (1).

Os modelos utilizados nos estudos de avaliação económica são ferramentas que permitem conjugar toda a evidência existente, quer do ponto de vista clínico quer do ponto de vista económico (71), podendo dividir-se em dois grandes grupos: árvores de decisão e modelos de Markov (69).

Os modelos de Markov são comumente utilizados para representar a infeção pelo VHC e suas complicações (1).

5.2 REVISÃO SUMÁRIA

Dusheiko et al. (72) desenvolveram um modelo de Markov para simular a progressão de coortes hipotéticas de 1000 doentes com hepatite B ou C crónica tratadas com IFN α , em comparação com uma coorte não tratada apresentando qualquer uma destas doenças. A coorte com hepatite C crónica tinha uma faixa etária entre 25 a 35 anos, rácio masculino:feminino de 2:1 e uma distribuição étnica variada (doentes encaminhados para clínicas de doenças hepáticas na América do Norte ou Europa, com uma distribuição

aproximadamente igual de doentes europeus, africanos e asiáticos).^{VII} Doentes com VHC coinfectados com VHB, vírus da hepatite D (VHD) ou VIH foram excluídos do modelo. Os doentes com hepatite C tinham evidência de replicação ativa do vírus, sendo positivos para ARN-VHC. O modelo assumiu que todos eles apresentavam hepatite crónica histológica e níveis elevados de aminotransferases séricas. Genótipos virais e níveis de virémia não foram considerados para esta coorte.

Para determinar os benefícios prováveis da terapêutica, *Dusheiko et al.* referem ter construído o modelo com base na informação disponível mais confiável, resultante de relatórios publicados e das recomendações de um painel internacional de hepatologistas que participaram numa conferência de consenso em Londres, em Abril de 1993.

A história natural da doença, projetada ao longo de um período de 30 anos, incluiu: 1) hepatite C crónica, levando a, 2) cirrose, 3) sequelas clinicamente relevantes de cirrose ("cirrose descompensada"), incluindo CHC, 4) morte como resultado dessas sequelas e 5) transplante, considerado como uma opção para doentes selecionados com doença hepática descompensada.^{VIII}

Para modelar a progressão do estadio de hepatite C crónica para cirrose, os autores utilizaram dados publicados, estudos prospetivos em curso e informações fornecidas por um painel de hepatologistas. Com base nesses dados, o modelo assumiu que a coorte evoluiria para o estadio de cirrose com base em duas probabilidades de transição: uma probabilidade mais baixa, de 0,0105 por ano, e uma mais alta, de 0,0221 por ano.^{IX} Uma probabilidade de progressão constante foi aplicada ao longo do período de 30 anos.

A ausência de estudos prospetivos que examinem a história natural de doentes com cirrose causada pelo VHC, ou que forneçam dados válidos para definir a probabilidade de descompensação clínica em doentes com cirrose causada por este vírus, levou os autores a

^{VII} Ver APÊNDICE D

^{VIII} Ver APÊNDICE G

^{IX} Ver APÊNDICE H

aplicar uma probabilidade de descompensação para a hepatite C igual à aplicada para a hepatite B. Assim, a probabilidade anual dos doentes com hepatite C desenvolverem um episódio de descompensação que requer hospitalização foi estimada em 0,05.

Com base nos estudos publicados e nos trabalhos em curso, os autores utilizaram duas probabilidades anuais de morte: uma menor incidência de morte, de 5% ao ano, e uma maior incidência, de 13% ao ano, para doentes com evidência de descompensação.

A partir de informações disponíveis em ensaios clínicos anteriores relativos à utilização de IFN α , uma dose de 3 milhões de unidades (MU), 3x/semana, durante 26 semanas foi seleccionada para o tratamento da hepatite C crónica. Assumiu-se que o tratamento foi interrompido após 12 semanas em doentes sem resposta, ou seja, doentes que não atingiram níveis séricos de aminotransferase normais ou quase normais.

Os *endpoints* para o tratamento da hepatite C incorporados no modelo foram os seguintes: eliminação do ARN-VHC, comprovado pela utilização da reação em cadeia de polimerase (PCR - *Polymerase Chain Reaction*), normalização da ALT e melhoria histológica de hepatite crónica para hepatite mínima ou sem hepatite. Foi calculada, pelos autores, uma taxa de resposta inicial de 50%, uma taxa de recidiva de 50% e uma taxa de resposta final de 25%.

Assumiu-se, neste modelo, que as coortes sem resposta ao tratamento seguiram o mesmo curso que os doentes não tratados, no entanto, os autores reconheceram ser possível que os doentes sem resposta ao IFN α tenham um resultado diferente.

A avaliação económica realizada incluiu uma análise custo-efetividade (ACE), avaliando os custos em termos de anos de vida ganhos (AVGs ou LYGs - *Life Years Gain*), uma análise custo-utilidade (ACU), que avaliou os custos em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQs ou QALYs – *Quality Adjusted Life Years*), bem como uma análise custo-benefício (ACB), que incluiu a valorização da vida em unidades monetárias. Um valor de vida de 1.4 milhões de libras foi utilizado no presente modelo.

Os custos foram apresentados como pacotes de cuidados, porque os custos totalmente detalhados dos componentes específicos não estavam disponíveis.^x Foram estimados os custos da terapêutica medicamentosa, os custos de *follow-up*, os custos dos episódios de doença suscetíveis de serem experimentados por pessoas com cirrose descompensada e os custos de transplante e *follow-up* subsequente, com base nos dados da Unidade de Fígado do *Royal Free Hospital*, em Londres, estimativas referentes a 1993/1994.

Foram considerados alguns custos indiretos (os custos estimados representaram apenas uma pequena parte dos custos indiretos reais).

Os custos totais, englobando os custos diretos da prestação dos cuidados de saúde, os custos dos serviços sociais e a valorização da vida em unidades monetárias, indicaram poupança para todas as opções, sujeitos ou não a uma taxa de atualização de 5%.^{xi}

Os valores de utilidade atribuídos aos vários estadios da doença foram estimados pelos autores, de acordo com uma escala de classificação de 0 (morte) a 1. Assim, o valor de 0,2 foi atribuído a um ano de vida no estadio grave da doença; 0,5 a um ano de vida no estadio de cirrose; 0,8 ao estadio de hepatite C crónica e 0,9 à infeção resolvida.^{xii}

Os autores referiram que a dificuldade de encontrar informações precisas sobre o efeito do tratamento ao nível da transmissão da infeção entre indivíduos, os levou a não considerar esse fator.

Bennett et al. (73) desenvolveram um modelo de Markov simulando a progressão de coortes hipotéticas de doentes com hepatite C crónica leve, através de estadios de saúde definidos por características clínicas e histológicas. Foram consideradas coortes com diferentes faixas etárias (caso base 35 anos de idade).

O tratamento padrão (sem terapêutica antiviral) foi comparado com a administração de IFN α -2b, durante 6 meses, em monoterapia. Foram avaliados os AVs, os AVAQs, os custos e o

^x Ver APÊNDICE E

^{xi} Ver APÊNDICE F

^{xii} Ver APÊNDICE J

rácio custo-efetividade incremental (RCEI ou ICER – *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*). O tempo foi representado por ciclos anuais, durante os quais os doentes podiam permanecer no mesmo estadió histológico ou clínico; progredir ou regredir para outro estadió histológico ou clínico; morrer de doença hepática ou morrer de outras causas em função do sexo, raça e idade atingida. A simulação foi efetuada para cada coorte até todos os doentes morrerem de doença hepática ou outras causas.

A história natural da doença foi estimada a partir de três estudos observacionais retrospectivos; as probabilidades de transição relativas à história natural da infeção foram estimadas com base em mais de dez estudos.^{XIII}

A resposta ao tratamento foi determinada com base nos dados de cinco ensaios clínicos, envolvendo 287 doentes com hepatite C crónica (74–78). Estes estudos foram selecionados porque todos usaram o mesmo esquema de tratamento (IFN α -2b recombinante em dose fixa de 3 MU, administrado 3x/semana durante 6 meses), mantiveram acompanhamento sistemático após a terapêutica, possuindo lâminas de biópsia hepática e bases de dados disponíveis para revisão. Todos os doentes apresentaram resultados positivos para o anticorpo anti-VHC e nenhum doente tinha evidência de doenças hepáticas coexistentes. Foram utilizadas definições tradicionais de resposta: as pessoas sem resposta apresentaram níveis de ALT que não retornaram ao normal no final do tratamento; as pessoas com uma resposta no fim do tratamento apresentaram uma normalização não sustentada do nível sérico de ALT e as pessoas com RVS mantiveram um nível sérico de ALT persistentemente normal durante, pelo menos, 6 meses após a conclusão da terapêutica. Uma resposta sustentada ocorreu em 31% dos doentes com hepatite leve ou moderada. Os autores acrescentaram que, como aproximadamente 14% das pessoas que alcançam uma resposta sustentada têm uma virémia persistente ou uma recidiva virológica, apesar de um nível sérico de ALT

^{XIII} Ver APÊNDICE H

persistentemente normal, reduziram a RVS de 31% em 14%, estimando a taxa de resposta viral negativa a longo prazo em 27% para doentes com hepatite C crónica leve a moderada.^{XIV}

Os autores utilizaram o Índice de Atividade Histológica (IAH), também denominado índice *Knodel*, e uma modificação da classificação de *Desmet* e colaboradores (79). Na ausência de cirrose ou fibrose em ponte, a hepatite crónica leve foi definida com um IAH relativo à inflamação periportal de 0 ou 1 e a hepatite crónica moderada com uma pontuação de 3 a 10. Independentemente do IAH relativo à inflamação hepática, a hepatite crónica com fibrose teve um IAH relativo ao grau de fibrose de 3 (fibrose em ponte) e a hepatite crónica com cirrose uma pontuação de 4 (cirrose).

As seguintes premissas foram assumidas: 1) doentes com recaída não foram tratados novamente e o seu prognóstico foi idêntico ao de doentes sem resposta; 2) doentes que eliminaram o VHC, espontaneamente ou como resultado do tratamento, não desenvolveram doença hepática progressiva; 3) uma vez que, os dados sobre o efeito das complicações extra-hepáticas da infeção pelo VHC na progressão da doença, morbilidade, mortalidade e resposta ao tratamento eram insuficientes, não foi possível modelar o seu impacto; 4) a partir de estudos publicados, não foi possível determinar, com certeza, a taxa de progressão da doença hepática em função da idade, pelo que, a idade foi excluída do modelo; 5) não foram consideradas biópsias hepáticas em série, porque foi assumido que não seria realizado nenhum tratamento adicional, a biópsia não afetaria a terapêutica e contribuiria somente para os custos e morbilidade. Assim, embora o modelo desenvolvido contivesse outros estadios histológicos, esses permaneceram clinicamente não observados até que os doentes desenvolvessem doença hepática descompensada; 6) embora o modelo permitisse transplante hepático para os doentes com cirrose, não considerou transplante hepático para os doentes com CHC. Após os doentes serem submetidos a transplante hepático, não foi considerada a possibilidade de diminuição da sobrevida por hepatite C recorrente ou CHC, devido a dados inadequados; 7) neste modelo, não foram considerados fatores virais - como

^{XIV} Ver APÊNDICE D

genótipo, nível de virémia pré-tratamento ou fonte presumida de infecção - embora estes fatores possam afetar a resposta ao tratamento com IFN α -2b. Os autores salientaram que muitas destas premissas constituíram vieses contra o tratamento com IFN α -2b.

Foi utilizada a perspectiva *managed care* e estimativas de custo variável (o valor gasto pelo hospital para cuidar de um doente adicional), com base em estimativas de custos variáveis para doentes reais com hospitalizações relacionadas com a hepatite C, incluindo os custos hospitalares e médicos na Universidade da Flórida. Um painel de hepatologistas estimou a frequência de consultas ambulatoriais e exames laboratoriais, bem como a quantidade de cada medicamento utilizado para cada estadio de saúde por ano. O custo com a administração de IFN α -2b, durante 6 meses, 3x/semana, foi de 2150\$ (80); este custo aumentou para 2511\$, após a adição de custos induzidos pela administração deste fármaco relativos ao aconselhamento dos doentes, avaliações de laboratório e visitas.^{xv} No entanto, uma vez que foi assumida a interrupção da terapêutica com IFN α -2b, após as primeiras 12 semanas, na ausência de resposta dos doentes, o custo do tratamento foi reduzido para 1253\$ nos doentes que não responderam. Não foram considerados os custos das reações adversas ao IFN α -2b, defendendo os autores que as complicações graves são incomuns e, normalmente, resolvem-se com a descontinuação do tratamento, raramente incorrendo em custos adicionais.

A fim de estimar a qualidade de vida ou utilidade para cada estadio de saúde, numa escala de 0 (morte) a 10 (saúde perfeita), os autores solicitaram a um painel de hepatologistas o uso de métodos de escala linear e *time trade-off*.^{xvi}

Na análise do caso base, os autores referiram que, se usados os custos sem atualização, o IFN α -2b tem potencial para economizar 3500\$ (reduzindo os custos médicos a longo prazo nos doentes que respondem à terapêutica) e aumentar a esperança de vida da coorte em 1,5 anos. Quando atualizados os custos e consequências clínicas a uma taxa anual de 5%, o IFN α -2b diminui o impacto económico das despesas médicas futuras e reduz o benefício de

^{xv} Ver APÊNDICE E

^{xvi} Ver APÊNDICE J

sobrevivência futura, com um custo adicional de 490\$ em relação ao tratamento padrão, ao adicionar 0,26 anos de vida, o que resulta num RCEI de 1900\$/AVG.

Como esperado, os ganhos na sobrevida e custo-efetividade alcançados pelo IFN α -2b na hepatite C crónica leve diminuíram com o avanço da idade. O modelo estimou que o tratamento com IFN α -2b nesta população deve aumentar a esperança de vida em 3,1 anos se administrado aos 20 anos de idade; em 1,5 anos se administrado aos 35 anos de idade; em 2 meses se administrado aos 60 anos de idade e em 0,7 meses se administrado aos 70 anos de idade; com RCEIs (atualizados a uma taxa de 5%), comparando com tratamento padrão, de 500\$, 1900\$, 19 000\$ e 62 000\$ por ano de vida ganho, respetivamente.^{xvii}

A análise utilizou uma taxa de atualização de 5%, no entanto, se fosse usada uma taxa de 3% o tratamento com IFN α -2b seria classificado como *cost saving* (prolongando a vida e reduzindo as despesas ao longo da vida).

Na análise de sensibilidade, apenas quatro variáveis alteraram significativamente os resultados: custo do IFN α -2b; resposta ao IFN α -2b; probabilidade de transição de hepatite crónica leve para hepatite crónica moderada e probabilidade de transição de hepatite crónica moderada para cirrose.

Os autores salientaram que o seu modelo de decisão difere de outros modelos publicados até então, na medida em que se focou numa população de doentes com hepatite C crónica leve. Reforçaram que, modelos previamente publicados não distinguiram doentes com fibrose ou cirrose de doentes com hepatite crónica leve. No que respeita à história natural da infeção, lembraram que as probabilidades de progressão e descompensação utilizadas se basearam nas estimativas da literatura para hepatite não-A, não-B ou C. Em contraste, *Dusheiko et al.* (72) basearam várias das suas estimativas de progressão em estudos de doentes com doenças hepáticas diferentes da hepatite C crónica. Também destacaram o facto de terem estimado custos e sobrevivência ao longo da vida, enquanto estudos anteriores estimaram os custos e os efeitos ao longo de apenas 20 a 30 anos.

^{xvii} Ver APÊNDICE F

Os autores alertaram que os seus resultados foram desenvolvidos, principalmente, a partir de estudos americanos e europeus e podem não ser generalizáveis para o Leste Asiático, África, Médio Oriente e Austrália, onde a progressão da doença e a resposta ao IFN α -2b podem ser diferentes. Concluíram, terminando, que esta análise sugere que um único curso de 6 meses de IFN α -2b, para o tratamento da hepatite crónica leve, deve aumentar a esperança de vida a um custo economicamente razoável, abaixo do de muitas intervenções de saúde bem aceites, particularmente em doentes mais jovens.

Kim et al. (81) desenvolveram um modelo de Markov descrevendo a progressão natural da hepatite C crónica através de seis estádios da doença: hepatite C crónica, cirrose compensada, cirrose descompensada, transplante hepático, CHC e morte. O ponto de entrada no modelo foi a hepatite C crónica sem cirrose, conforme determinado por biópsia hepática. A cirrose compensada foi diagnosticada quando o doente evoluiu histologicamente para cirrose, sem desenvolver nenhum sintoma nem necessitar de tratamento médico contínuo. Quando um doente experimentou sintomas relacionados com cirrose, foi classificado como tendo cirrose descompensada e incorreu em despesas com serviços de saúde.

Foram modeladas quatro coortes com idades específicas (30, 40, 50 ou 60 anos de idade), cada uma delas incluindo 1000 pessoas. Cada coorte foi composta por 500 homens e 500 mulheres.

Em cada ciclo (cada ano), os doentes moveram-se de um estádio para outro com base nas probabilidades de transição, obtidas através de revisão crítica da literatura. A probabilidade de progressão de hepatite C crónica para cirrose variou de 1,1% a 10,8%. Os autores assumiram a divisão dos doentes com hepatite C crónica em dois grupos, de acordo com sua probabilidade de progressão.^{xviii} Os doentes no grupo de “doença indolente” passaram de hepatite C crónica para cirrose no extremo inferior do intervalo (1% ao ano) relatado na literatura. Por sua vez, os doentes no grupo de “doença agressiva” progrediram de hepatite C

^{xviii} Ver APÊNDICE H

crónica para cirrose no extremo superior do intervalo relatado (10% ao ano). Foi assumido que, uma vez desenvolvida a cirrose, a probabilidade de ocorrência de complicações (isto é, descompensação hepática, CHC e morte por doença hepática) foi a mesma nos grupos de doença indolente e agressiva. As probabilidades de morte relacionadas com a idade por outras causas foram baseadas no documento *1990 U.S. Vital Statistics* (82).

Com base neste modelo de história natural, os autores simularam e compararam, em cada uma das quatro coortes, três estratégias: 1) sem tratamento; 2) 6 meses de tratamento com IFN α e 3) 12 meses de tratamento com IFN α .

A análise económica foi realizada sob a perspetiva da sociedade, comparando-se o número de mortes por doença hepática, os AVAQs e os custos entre as diferentes estratégias de tratamento.

Os doentes sujeitos a terapêutica farmacológica receberam 3 MU de IFN α 3x/semana, por autoadministração. A terapêutica com IFN α foi descontinuada às 12 semanas, em doentes nos quais os níveis de aminotransferase não voltaram ao normal. A RVS foi definida como o desaparecimento completo e continuado dos sintomas e de evidências bioquímicas, histológicas e virológicas de hepatite C crónica, 6 meses após a descontinuação do tratamento. Foi assumido que os doentes que alcançaram RVS (estadio de “cura” no modelo de Markov) seguiram o padrão de mortalidade da população geral; os doentes que não responderam, tiveram recidiva ou não foram tratados seguiram o curso clínico determinado pelo modelo da história natural. Foram aplicados diferentes valores de RVS ao IFN α nos grupos de doença indolente e agressiva.^{xix} Os autores modelaram ainda o facto de muitos doentes com resposta ao IFN α poderem não estar em risco de complicações futuras da hepatite C crónica, mesmo se não tivessem respondido ao fármaco.

Os custos do tratamento de cirrose descompensada e CHC foram baseados num relatório do *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*, após o ajuste à inflação. Os custos de transplante hepático também foram obtidos da literatura e suplementados com

^{xix} Ver APÊNDICE D

dados institucionais (83)(84). O custo do IFN α correspondeu ao preço médio da aquisição por grosso mais 20% para os custos de fornecimento de injeções, monitorização clínica e bioquímica e tratamento de efeitos secundários do fármaco. Os valores monetários foram atualizados a uma taxa anual de 3%.

Os valores de utilidade foram obtidos com base num painel de hepatologistas e num especialista em enfermagem, que usaram um instrumento genérico para estimar valores para cada estadio patológico^{xx} (85). As consequências (AVAQs) foram também atualizadas a uma taxa de 3%.

O modelo estimou que o efeito de ambas as estratégias com IFN α (6 meses e 12 meses) foi pequeno: o risco médio ao longo da vida para cirrose descompensada foi de 34,5% sem tratamento, 32,5% com 6 meses de tratamento e 31,5% com 12 meses de tratamento. Da mesma forma, a proporção de doentes que morreram de doença hepática diminuiu de 26,5% sem tratamento para 25,0% com 6 meses de tratamento e 24,3% com 12 meses de tratamento. Os AVAQs aumentaram de 18,00 anos sem tratamento para 18,25 anos com 6 meses de tratamento e 18,37 anos com 12 meses de tratamento.

A eficácia do IFN α na alteração destes resultados clínicos foi afetada pela idade do doente. Por exemplo, o risco ao longo da vida para cirrose descompensada na coorte de 30 anos foi de 47,4% sem tratamento, 44,4% com 6 meses de tratamento e 42,9% com 12 meses de tratamento. Na coorte de 60 anos, esses valores foram de 21,1%, 20,1% e 19,6%, respetivamente.

O rácio custo-utilidade incremental (RCUI ou ICUR – *Incremental Cost-Utility Ratio*) de 6 meses de tratamento com IFN α em comparação com nenhum tratamento e 12 meses de tratamento com IFN α em comparação com nenhum tratamento foi de 4000\$/AVAQ e 5000\$/AVAQ, respetivamente.^{xxi}

^{xx} Ver APÊNDICE J

^{xxi} Ver APÊNDICE F

Relativamente às análises de sensibilidade, no que respeita às estimativas de custo, o custo do IFN α e o da terapia para a cirrose descompensada tiveram o maior efeito sobre o resultado da análise. Sem surpresa, verificou-se que a RVS alcançada com IFN α teve um impacto notável na análise global. No que respeita aos resultados de qualidade de vida, o valor de utilidade para o estadio crónico de hepatite C e a taxa de atualização foram variáveis influentes.

O modelo teve a capacidade de reproduzir dados de acompanhamento de longo prazo relatados na literatura e, portanto, os autores acreditam ser reflexo de uma aproximação razoável dos resultados a longo prazo em doentes com hepatite C crónica. No entanto, reconhecem que o modelo não considerou o efeito do consumo concomitante de álcool, a via de infeção, a possibilidade de recuperação de cirrose descompensada ou o retratamento com IFN α .

Os autores referem que a análise mostra que a terapêutica com IFN α para hepatite C crónica se compara favoravelmente a outras intervenções médicas nos EUA; a possível exceção poderá ser a administração deste fármaco a doentes com mais de 60 anos de idade.

Davis et al. (86) utilizaram o modelo de análise de decisão desenvolvido por *Bennett et al.* (73) e os resultados de dois grandes ensaios clínicos multicêntricos, ambos incluindo braços de tratamento com IFN α -2b em monoterapia, administrado 6 meses e 18-24 meses, a uma dose de 3 MU, 3x/semana (78)(87). Os autores tinham como objetivo determinar se, em doentes com hepatite C crónica leve, o tratamento prolongado com IFN α -2b resultaria num aumento do RCEI, em comparação com a sua administração durante 6 meses ou com a ausência de tratamento. Na análise do caso base, foram considerados doentes com 35 anos de idade.

Foi utilizado o IAH e uma modificação da classificação de *Desmet* e colaboradores (79). O diagnóstico de hepatite crónica leve foi definido com um IAH relativo à inflamação periportal de 0 ou 1, sem fibrose ou cirrose.

As respostas ao tratamento foram estabelecidas de acordo com definições tradicionais. A RVS foi definida como um nível sérico de ALT persistentemente normal no final do tratamento e

durante, pelo menos, 6 meses após a descontinuação da terapia. Os níveis de ARN-VHC pré e pós-tratamento não estavam disponíveis em todos os doentes que participaram nestes estudos. No entanto, estudos anteriores observaram que aproximadamente 14% das pessoas que alcançam uma resposta sustentada têm uma virémia persistente ou uma recidiva virológica, apesar de um nível sérico de ALT persistentemente normal, pelo que, os autores reduziram a taxa de resposta sustentada em 14%. Assim, com base na análise de dados dos ensaios clínicos e após o desconto de 14% para estimar a recaída virológica, a RVS obtida para a hepatite C crónica leve foi de 36,4% para 18-24 meses de tratamento e de 15,3% para 6 meses de tratamento. As pessoas sem resposta (níveis de ALT que não regressaram ao normal durante o tratamento) e as pessoas com uma resposta no fim do tratamento (normalização do nível sérico de ALT na última semana de tratamento) que recaíram não foram consideradas como respondedoras nesta análise.

Os autores utilizaram os valores de utilidade descritos por *Bennett et al.* (73). Uma vez que estes valores foram apenas estimados para um tratamento com IFN α -2b durante 6 meses, foi assumido, para o propósito deste estudo, que os valores obtidos com um tratamento mais longo seriam semelhantes.

Foi utilizada a perspetiva *managed care*. Todos os custos foram ajustados para dólares dos EUA de 1995.

O custo da aquisição por grosso de medicamentos de ambatório foi obtido a partir da mesma fonte literária usada por *Bennett et al.* (73)(80). O custo de administração de IFN α -2b, 3 MU 3x/semana, durante 6 meses, foi de 2150\$ e a sua administração, durante 18 meses, teve um custo de 6450\$. Depois de incluir os custos induzidos pelo tratamento, resultantes da realização de consultas aos doentes, análises laboratoriais e visitas de acompanhamento adicionais, o custo total foi aumentado em 364\$, por cada 6 meses de terapia. O modelo exigiu a descontinuação da terapêutica com IFN α -2b em doentes que não responderam ao tratamento aos 3 meses e, por conseguinte, o custo foi reduzido nestes doentes para 1257\$ $([2150\$/2] + [364\$/2])$.

Foi utilizada uma taxa de atualização de 3%. No entanto, também foram calculados custos e consequências clínicas sem atualização.

As premissas desta análise de decisão coincidem com as utilizadas por *Bennett et al.* (73), sofrendo modificações para incluir pressupostos únicos, a fim de analisar uma maior duração do tratamento: 1) para efeitos de avaliação do efeito do tratamento a longo prazo, um curso de 18 meses foi assumido; 2) a RVS foi a única resposta favorável considerada, todos os outros doentes foram considerados sem resposta; 3) os doentes sem resposta após as primeiras 12 semanas de tratamento interromperam o IFN α -2b, porque seria altamente improvável obterem uma resposta favorável ao fim do tratamento; 4) os doentes que recaíram não foram retratados. Assim, o seu prognóstico subsequente foi assumido, para o propósito deste modelo, como sendo idêntico ao prognóstico de pré-tratamento para esse estadió histológico de doença; 5) foi assumido que os doentes que erradicaram o VHC, espontaneamente ou como resultado do tratamento, não desenvolveram progressão da sua doença hepática, alcançando a cura para toda a vida; 6) o efeito da idade na taxa de progressão da doença hepática não pôde ser determinado com certeza por estudos publicados e, portanto, não foi incluído (os autores salientaram que, uma vez que a literatura sugere que a progressão histológica pode ser acelerada em doentes com idade superior a 55 anos, a exclusão da idade constituiu um viés do modelo contra o tratamento em pessoas mais velhas); 7) o efeito de fatores virais, como o genótipo e o nível de virémia pré-tratamento, não foram considerados neste modelo. Esses fatores estão, indubitavelmente, relacionados com taxas de resposta sustentada, particularmente, em cursos mais curtos de IFN α -2b, sendo a sua exclusão uma falha do modelo; 8) biópsias hepáticas em série não foram consideradas no modelo de *Bennett et al.* Assim, embora o modelo descreva uma potencial progressão histológica, esta não foi observada clinicamente, pelo que, o custo de seguimento foi assumido como sendo o correspondente ao estadió de hepatite C crónica ligeira, até os indivíduos apresentarem resultados negativos ARN-VHC ou doença hepática descompensada.

A atualização diminuiu o impacto económico (custo) dos gastos médicos futuros e reduziu a magnitude de qualquer melhoria futura na sobrevida associada ao tratamento.

O RCEI e RCUI (atualizados a uma taxa de 3%) relativos a 18 meses de tratamento com IFN α -2b *versus* ausência de tratamento foram de 2406\$/AVG e 766\$/AVAQ, respetivamente.^{XXII} Estes valores revelaram-se favoráveis, quando comparados com os rácios de práticas médicas bem aceites.

Os custos de tratamento e cuidados de saúde, as taxas de RVS e a taxa de progressão durante a doença precoce foram identificados como variáveis significativas nas análises de sensibilidade. No entanto, o tratamento mais prolongado mostrou sempre um benefício na sobrevida, em comparação com 6 meses de IFN α -2b ou nenhum tratamento, e o custo de um tratamento mais prolongado revelou-se razoável, comparado com a sua administração de 6 meses.

Younossi et al. (88) desenvolveram um modelo de Markov e adotaram a abordagem custo-utilidade na avaliação de diferentes estratégias de tratamento da hepatite C crónica. O modelo permitiu a simulação de uma coorte hipotética de doentes idênticos, assumindo como referência: homem de 45 anos de idade, com hepatite C crónica (serologia positiva para VHC, níveis elevados de aminotransferase, ARN-VHC positivo), sem cirrose ou CHC.

Foi utilizada uma árvore de decisão, descrevendo as diferentes estratégias de tratamento e os seus resultados associados. Todos os ramos da árvore de decisão terminaram no processo de Markov, sendo os doentes acompanhados a longo prazo até à morte. Mensalmente, um doente poderia permanecer no mesmo estadio ou fazer uma transição para um estadio de saúde diferente.

As estratégias de tratamento foram baseadas em IFN α -2b em monoterapia (3 MU, 3x/semana) ou IFN α -2b (3 MU, 3x/semana) + RBV (1,000-1,200 mg/dia).

As estratégias consideradas para a hepatite C crónica (anteriormente não tratada) foram as seguintes: 1) nenhuma estratégia de tratamento, na qual doentes com hepatite C crónica não

^{XXII} Ver APÊNDICE F

foram tratados; 2) IFN α -2b em monoterapia durante 48 semanas, mas apenas para os doentes que atingiram uma resposta virológica precoce (RVP) - nível indetetável de ARN-VHC no soro, comprovado por PCR, após 12 semanas de terapia; 3) terapia combinada (IFN α -2b + RBV) durante 24 semanas; 4) IFN α -2b em monoterapia durante 48 semanas (semelhante à estratégia 2), seguido por terapia combinada durante 24 semanas administrada apenas aos doentes que recaíram; 5) IFN α -2b em monoterapia durante 48 semanas (semelhante à estratégia 2), seguido por terapia combinada durante 24 semanas para doentes que recaíram e doentes sem resposta e 6) genotipagem do VHC, seguida de terapêutica combinada. Aqueles com VHC-G1 receberam 48 semanas de terapia combinada, enquanto doentes com outros genótipos receberam apenas 24 semanas. Em todas as estratégias, o doente foi submetido a biópsia hepática antes do início do tratamento.

As respostas à terapêutica foram categorizadas como: RVS, sem resposta e recaídas. Os doentes que responderam ao tratamento (resposta no final do tratamento) foram avaliados 24 semanas após o tratamento: se o doente continuasse a apresentar um resultado ARN-VHC negativo, considerava-se que tinha alcançado uma RVS; no entanto, se o doente apresentasse um resultado negativo no final do tratamento, mas positivo no período de seguimento, seria classificado como tendo sofrido uma recaída. Os doentes com ARN-VHC detetável (por PCR) durante o tratamento foram considerados como não tendo resposta virológica (sem resposta). Os doentes classificados como tendo sido alvo de recaída ou ausência de resposta, passariam então para a terapia de segunda linha, se a estratégia específica estipulasse um segundo tratamento (estratégias 4 e 5). As taxas de resposta utilizadas para as análises foram baseadas nos ensaios clínicos de grande escala que haviam sido recentemente publicados, utilizando IFN α -2b em monoterapia, bem como terapia combinada IFN α -2b + RBV^{xxiii} (89–92).

^{xxiii} Ver APÊNDICE D

Dada a escassez de estudos prospetivos, bem desenhados, sobre a história natural da hepatite C crónica, as probabilidades anuais de transição utilizadas na análise foram obtidas a partir dos dados retrospectivos publicados mais amplamente citados.^{xxiv}

A análise principal incluiu apenas os custos diretos médicos e utilizou a perspetiva do sistema de saúde (perspetiva da sociedade sem custos indiretos). Os custos de medicamentos foram estimados usando o preço médio da sua aquisição por grosso em 1998. Além dos custos com medicamentos, foram considerados custos significativos de monitorização associados à terapêutica.

Foi utilizada uma taxa de atualização anual de 3% (custos e consequências).

As estimativas das utilidades foram obtidas diretamente de pessoas com diferentes estadios de doença hepática, usando o *Health Utility Index Mark III* (HUI-Mark III).^{xxv}

As seguintes premissas foram incorporadas no modelo: 1) a progressão para CHC só ocorreu após o desenvolvimento de cirrose; 2) a incidência anual de CHC em doentes cirróticos foi a mesma para aqueles com cirrose compensada ou descompensada; 3) não houve progressão para cirrose durante a terapêutica ou durante a monitorização subsequente para os doentes que respondem; 4) uma RVS foi considerada uma cura; 5) o transplante hepático só foi realizado em doentes com cirrose descompensada; 6) doentes com cirrose compensada desenvolveram descompensação ou CHC antes da morte por doença hepática; 7) todas as respostas ao tratamento ou a sua ausência se basearam na resposta virológica; 8) os efeitos secundários de diferentes regimes de tratamento foram semelhantes, a estratégia sem tratamento não esteve associada a qualquer efeito secundário e 9) a infeção pelo VHC não pôde ser resolvida espontaneamente.

A estratégia de atribuir doentes VHC-G1 a 48 semanas de terapêutica combinada IFN α -2b + RBV e doentes com outros genótipos a 24 semanas de terapêutica combinada IFN α -2b + RBV produziu a maior taxa de RVS 39,1%. Nenhuma estratégia de tratamento e a estratégia IFN α -

^{xxiv} Ver APÊNDICE H

^{xxv} Ver APÊNDICE J

2b em monoterapia produziram as RVS mais baixas 0% e 13%, respetivamente. A estratégia com o menor custo a longo prazo foi IFN α -2b em monoterapia, seguida por terapia combinada durante 24 semanas para doentes que recaíram e doentes sem resposta. A estratégia 6) teve o maior custo, mas também a maior eficácia. Todas as diferentes estratégias de tratamento foram classificadas com base no RCUI (\$/AVAQ). A estratégia 1), sem tratamento, foi dominada (maior custo e menor efeito) em todos os cenários e foi eliminada. As estratégias 2), 3) e 4) foram dominadas pela estratégia 5). A estratégia 6) demonstrou ser a mais custo-efetiva, com RCUI de 7500\$/AVAQ em comparação com a segunda melhor estratégia, que foi a estratégia 5).

Análises de sensibilidade foram realizadas para todas as variáveis. Foi considerado que uma variável seria potencialmente influente se pudesse aumentar o RCUI para valores iguais ou superiores a 25 000\$/AVAQ. Os únicos parâmetros que foram capazes de impulsionar o RCUI além de 25 000\$/AVAQ foram as taxas de resposta e de recaída para 12 meses de terapia combinada IFN α -2b + RBV para o VHC-G1 e os custos de medicamentos na terapia combinada IFN α -2b + RBV.

Wong et al. (93) realizaram um estudo tendo como objetivo estimar o RCEI e o RCUI da terapêutica combinada IFN α -2b + RBV, em comparação com IFN em monoterapia, em doentes com hepatite C que recaíram após terem respondido, previamente, à terapia com IFN.

Os autores utilizaram dados de um ensaio clínico randomizado (92) para descrever a taxa de eventos de curto prazo e projetaram resultados a longo prazo usando um modelo, previamente publicado, baseado na história natural da hepatite C crónica (73)(94). A representação esquemática do modelo de Markov não foi apresentada neste estudo.

Os critérios de inclusão para o ensaio clínico exigiam que os doentes com hepatite C crónica tivessem uma recaída bioquímica, após resposta à terapêutica com IFN (a resposta foi definida como um nível sérico normal de alanina aminotransferase). O ensaio comparou 6 meses de terapêutica combinada IFN α -2b + RBV com a combinação IFN + Placebo. Resumidamente, os doentes tinham uma média de idades de 44 (\pm 9) anos e 35% eram

mulheres. Histologicamente, 34% dos doentes tinham hepatite crónica leve e 63% tinham hepatite crónica moderada. Com a terapêutica combinada IFN α -2b + RBV, 78% dos doentes não tinham evidência de ARN-VHC no soro, após 12 semanas de tratamento, e 49% apresentavam resultado negativo, 24 semanas após a interrupção da terapêutica, com IFN em monoterapia os valores obtidos foram 34% e 5%, respetivamente.^{xxvi}

Cada doente do ensaio iniciou a simulação no estadio de saúde com idade, sexo e histologia hepática inicial correspondente, tendo resposta viral ao tratamento igual à que ocorreu no ensaio. O curso subsequente de cada doente foi projetado utilizando um modelo de Markov com estadios de saúde definidos por características clínicas e histológicas (ARN-VHC positivo ou negativo, hepatite C crónica leve ou moderada, cirrose compensada ou descompensada, CHC e transplante hepático). Durante o *follow-up*, representado por ciclos anuais, os doentes permaneceram no mesmo estadio histológico ou clínico, progrediram ou regrediram para outro estadio histológico ou clínico, morreram de doença hepática ou morreram por outras causas com base no sexo, raça e idade.

Os valores de utilidade foram estimados com base num painel de hepatologistas (94). Os autores assumiram que o decréscimo na qualidade de vida com a terapia combinada foi duas vezes maior do que com o IFN em monoterapia, apesar de reconhecerem as semelhanças entre os perfis de efeitos secundários e a preferência geral para os medicamentos orais em comparação com os administrados por injeção. Uma vez que a RBV mostrou ser teratogénica em estudos com animais, foi diminuída a qualidade de vida em doentes submetidas a um aborto eletivo para uma gravidez não planeada, durante o tratamento com este fármaco.

As doses dos fármacos foram as recebidas durante o ensaio. Embora o ensaio tenha tratado todos os doentes durante 24 semanas, a menos que tenha ocorrido um efeito secundário limitador do tratamento, este estudo assumiu que os doentes seriam submetidos a análises na semana 12 e que a terapêutica seria interrompida naqueles que apresentassem resultado positivo para o ARN-VHC.

^{xxvi} Ver APÊNDICE D

Os custos dos medicamentos foram baseados nos custos médios da aquisição por grosso: 6,20\$ para 200 mg de RBV e 11,64\$ por MU de IFN.

Foi assumido que as mulheres com idade inferior a 50 anos tratadas com RBV fizeram um teste de gravidez qualitativo (27\$), antes de iniciar a terapêutica e todos os meses subsequentes. Além disso, considerou-se que os parceiros sexuais dessas mulheres utilizariam contraceção com preservativos (12\$/mês), continuando por 6 meses após a descontinuação da RBV. Admitiu-se que todos os homens no estudo tinham parceiras potencialmente em idade fértil e que, de outra forma, não estariam a usar anticoncepcionais. Considerou-se uma probabilidade de 11% para a ocorrência de gravidez, com contraceção através do preservativo, e assumiu-se que os abortos eletivos custariam 845\$.

Os custos pós-tratamento foram baseados nos custos variáveis do tratamento publicados e nas frequências de utilização de recursos de saúde, estimadas por um painel de peritos (73)(94).

Os autores referiram ter adotado a perspetiva da sociedade, no entanto, excluíram custos indiretos ou de tempo.

Custos e consequências foram atualizados a uma taxa anual de 0%, 3% ou 5%.

Foi utilizado o IAH e uma modificação da classificação de *Desmet* e colaboradores (79). Na ausência de cirrose, a hepatite crónica moderada foi definida com um IAH relativo à inflamação periportal de 3 a 10 e a hepatite crónica leve com uma pontuação de 0 ou 1. Os doentes com fibrose em ponte foram incluídos entre aqueles com hepatite moderada, assumindo, desta forma, um melhor prognóstico para esses doentes do que aquele que provavelmente ocorre, o que influenciou a análise contra a terapia combinada.

O *outcome* primário do tratamento foi a RVS, porque os autores consideraram que um resultado ARN-VHC positivo é um marcador de recaída mais fiável do que os níveis séricos de transaminases.

Foi assumido que os doentes que recaíram, após o tratamento inicial com IFN, tiveram um prognóstico semelhante ao dos doentes que nunca foram tratados. Na análise de sensibilidade, considerou-se o efeito de uma menor probabilidade de progressão da doença

hepática em doentes que recaíram. Assumiu-se que os doentes com recaída, após o retratamento, não receberam mais tratamento e que o seu prognóstico subsequente foi idêntico ao de doentes sem resposta ao retratamento. Os autores assumiram que os doentes que se tornaram ARN-VHC negativos, quer espontaneamente quer pelo retratamento, tiveram uma probabilidade muito reduzida de desenvolver doença hepática progressiva em comparação com aqueles que não foram tratados.

As projeções do modelo sugeriram que o retratamento de recaídas ao IFN com terapia combinada, em comparação com o retratamento com IFN em monoterapia, diminuiu o risco absoluto de cirrose, CHC ou morte por doença hepática ao longo da vida em cerca de metade. Os custos do tratamento utilizando as doses administradas no ensaio, ajustados para a descontinuação da terapia para os doentes que permaneceram positivos ao vírus na semana 12, foram cerca de quatro vezes maiores com a terapia combinada IFN α -2b + RBV.^{xxvii} Os autores realizaram uma análise por subgrupos de doentes (definidos com base no sexo, local, histologia, carga viral e genótipo) verificando que, para a maioria dos subgrupos, incluindo os doentes do sexo feminino, aqueles com hepatite moderada, aqueles com cargas virais menores (≤ 2 milhões de cópias/mL) e aqueles com genótipos diferentes do genótipo 1, a terapia combinada foi uma estratégia dominante (redução de custos e maior expectativa de vida ajustada à qualidade).

Os resultados foram considerados robustos, mantendo, com variações razoáveis em todos os parâmetros do modelo, vantagem para a terapia combinada na análise de sensibilidade.

Wong et al. (95) avaliaram a relação custo-efetividade e custo-utilidade da terapêutica combinada IFN α -2b + RBV *versus* IFN em monoterapia, cada uma por 24 ou 48 semanas, como tratamento inicial para doentes com hepatite C crónica.

Foram utilizados dados reais de 1744 doentes obtidos em dois grandes ensaios clínicos (89)(96).

^{xxvii} Ver APÊNDICE E

Na análise, os autores usaram os seguintes dados para descrever eventos de curto prazo: idade; género; histologia pré-tratamento; resposta viral após 12, 24 e 48 semanas de tratamento; resposta viral às 24 semanas de seguimento, após a interrupção do tratamento; eventos adversos e doses reais de fármacos recebidas.

Os resultados de longo prazo para cada estratégia de tratamento foram projetados usando um modelo previamente publicado (73)(94). A representação esquemática do modelo de Markov não foi apresentada neste estudo.

Na análise, como provavelmente ocorreria na prática clínica, o tratamento foi descontinuado em doentes com resultado ARN-VHC positivo após 12 semanas de IFN em monoterapia, ou após 24 semanas de terapêutica combinada IFN α -2b + RBV. Os custos dos fármacos foram ajustados em conformidade,^{xxviii} mas também foi examinado o efeito de tratar todos os doentes sem atender à descontinuação do tratamento com base no teste viral.

Foi facultado a um painel de peritos uma descrição dos estadios de saúde do modelo de Markov, bem como uma explicação do método de equivalência temporal (*time trade-off*) e jogo-padrão (*standard gamble*), a fim de estimar, numa escala de 0 (morte) a 10 (saúde perfeita), a qualidade de vida ou utilidade para cada estadio.

Para estimar o consumo de recursos de saúde foi utilizada a rotulagem dos fármacos, a fim de determinar a frequência ótima e clinicamente indicada de visitas médicas e exames laboratoriais, em vez da frequência de visitas ocorrida no estudo, que, por razões de monitorização da segurança, foi maior. As doses dos fármacos foram as recebidas durante o ensaio, a menos que o tratamento tenha sido descontinuado por resultado ARN-VHC positivo após 12 semanas de monoterapia ou 24 semanas de terapia de combinação.

Os custos dos medicamentos foram baseados nos custos médios da aquisição por grosso: 6,20\$ para a RBV e 11,64\$ por MU para o IFN.

Para as mulheres com idade inferior a 50 anos, tratadas com RBV, foram assumidas as premissas descritas no estudo de *Wong et al.* (93).

^{xxviii} Ver APÊNDICE E

Os custos pós-tratamento foram baseados nos custos variáveis do tratamento publicados para doentes com VHC e na frequência de utilização de recursos de saúde, estimada por um painel de peritos. Contudo, ao contrário da publicação original (73), uma pequena proporção de doentes que se tornaram ARN-VHC negativos, através do tratamento ou de forma espontânea, pôde ainda enfrentar uma probabilidade muito reduzida de desenvolver doença hepática progressiva.

Foi adotada a perspetiva da sociedade, excluindo custos indiretos ou de tempo.

Custos e consequências foram atualizados a uma taxa anual de 3% (uma taxa de atualização de 5% foi utilizada nas análises de sensibilidade, para permitir a comparação com estudos publicados anteriormente).

Os autores acreditam que um resultado ARN-VHC negativo se correlaciona melhor com uma resposta a longo prazo do que a normalização da ALT, utilizando como *outcome* primário uma resposta viral negativa 24 semanas após a descontinuação do tratamento.

Foi assumido que os doentes que recaíram, após o tratamento inicial, não receberam tratamento adicional, sendo o seu prognóstico subsequente semelhante ao de doentes que nunca receberam tratamento.

O IFN em monoterapia por 24 semanas obteve resultados inferiores, estando associado a custos mais elevados e produzindo uma menor esperança de vida. Os resultados sugeriram que 24 ou 48 semanas de IFN α -2b + RBV devem ser preferidas, em relação a 48 semanas de IFN em monoterapia.^{xxix} Para a maioria dos doentes, a estratégia baseada em 48 semanas de IFN α -2b + RBV deve ser preferida em detrimento da estratégia de 24 semanas desta terapia de combinação, a menos que os doentes apresentem, pelo menos, quatro das cinco características de resposta favoráveis (sexo feminino, ≤ 40 anos de idade, genótipo 2 ou 3, carga viral ≤ 2 milhões e sem septos fibrosos) ou genótipo 2 ou 3.

Buti et al. (97) utilizaram um modelo de Markov que havia sido avaliado em análises económicas anteriores, no âmbito da hepatite C crónica (73)(81). O modelo foi aplicado a três

^{xxix} Ver APÊNDICE F

estratégias terapêuticas diferentes: 1) IFN α -2b em monoterapia durante 12 meses; 2) terapêutica combinada IFN α -2b + RBV durante 6 meses e 3) terapêutica combinada IFN α -2b + RBV durante 12 meses, simulando a progressão da doença e os efeitos da terapia em diferentes coortes de doentes com hepatite C crónica, até à morte por doença hepática ou por outras causas. As diferentes coortes de doentes foram definidas por combinação de duas variáveis: a idade dos doentes no início da terapêutica (30, 45 e 60 anos) e o grau de lesão hepática (hepatite crónica leve ou moderada).

As probabilidades de transição de hepatite crónica leve para hepatite crónica moderada, cirrose, doença hepática descompensada e, finalmente, morte foram obtidas a partir dos resultados de vários estudos publicados e foram validadas pelo estudo de *Bennett et al.* (73).^{xxx}

Os valores de utilidade para os estadios de saúde foram estimados com base num painel de hepatologistas, sendo baseados naqueles publicados por *Bennett et al.* (73) e *Wong et al.* (93), variando de 1 (ARN-VHC negativo ou saúde perfeita) a 0 (morte).^{xxxi}

As respostas ao tratamento foram determinadas de acordo com os resultados do estudo de *Poynard et al.* (96), envolvendo 832 doentes com hepatite C crónica. A RVS à terapêutica foi considerada aos 6 meses de seguimento, de acordo com eliminação do ARN-VHC, comprovado por PCR, com um limite de deteção baixo de 100 cópias/mL. Uma RVS ocorreu em 19% dos doentes tratados com IFN α -2b em monoterapia por 12 meses, em 35% dos doentes tratados com terapêutica combinada IFN α -2b + RBV por 6 meses e em 43% dos doentes que receberam terapêutica combinada IFN α -2b + RBV por 12 meses.

Os custos foram calculados a partir de uma base de dados de custo dos cuidados de saúde em Espanha e dos preços aplicáveis ao IFN α -2b e RBV no mesmo país, na data em que o estudo foi realizado. Custos indiretos, como perda de produtividade e custos intangíveis, não foram analisados neste modelo. Os custos e consequências foram considerados ao longo da

^{xxx} Ver APÊNDICE H

^{xxxi} Ver APÊNDICE J

vida de cada coorte de doentes segundo a perspetiva do terceiro pagador, neste caso as autoridades sanitárias espanholas. Os custos foram atualizados a uma taxa de 3%.

No que respeita às premissas assumidas, o modelo utilizou uma taxa constante de progressão da doença ao longo do tempo. O modelo assumiu que uma resposta sustentada (níveis séricos normais de alanina aminotransferase e ARN-VHC negativo) aos 6 meses de seguimento é equivalente a uma resposta prolongada e, subsequentemente, a uma “cura”. Além disso, foi considerado que a cura restaurou a esperança de vida específica da população. O modelo pressupôs também que, em doentes que não obtiveram uma resposta precoce ao tratamento, o IFN α -2b em monoterapia foi interrompido na semana 4 e a terapia IFN α -2b + RBV não foi interrompida até a semana 24.

Os doentes que responderam à terapêutica tiveram um aumento na esperança de vida relacionado com a sua idade no início do tratamento, a gravidade das suas lesões hepáticas e o tipo e duração da terapêutica.^{xxxii}

Os autores afirmaram acreditar que as terapêuticas com RCEI significativamente abaixo de 25-28 000€/AVG devem ser consideradas custo-efetivas, contrariamente àquelas que estão significativamente acima deste intervalo. Os RCEI, expressos em €/AVG, em doentes com hepatite C crónica moderada aumentaram com o aumento da idade de início da terapêutica, com a utilização de terapêutica combinada (*versus* IFN α -2b em monoterapia) e com uma duração mais prolongada do tratamento.

Na análise de sensibilidade, para avaliar a robustez do modelo, os fatores prognósticos associados a probabilidades de progressão mais relevantes, as taxas de atualização, as taxas de resposta sustentada e o preço da RBV foram variados, para avaliar o seu efeito nos resultados finais. Análises secundárias foram realizadas aplicando uma vasta gama de valores possíveis a estas variáveis, considerando uma população base, uma população com condições mais favoráveis e uma população com condições menos favoráveis. Quando analisada a população com as condições mais favoráveis (cinco fatores de resposta

^{xxxii} Ver APÊNDICE F

favoráveis), tais como, mulheres com menos de 40 anos, infetadas com VHC-G2 ou G3, com baixa replicação viral e ausência de fibrose, a terapêutica combinada durante 12 meses revelou-se a estratégia mais custo-efetiva, tanto na doença leve como moderada. No entanto, em populações com condições extremamente desfavoráveis, tais como, homens com mais de 40 anos, infetados com genótipo 1, 4 e 5, ARN-VHC $>2 \times 10^6$ cópias/mL e septos fibrosos, a terapêutica combinada durante 12 meses já não se revelou uma estratégia custo-efetiva em doentes com hepatite crónica leve e, nestes casos, 6 meses de terapia combinada foram recomendados por razões económicas. As RVS obtidas pela aplicação de diferentes estratégias terapêuticas a estes dois grupos de doentes (população com condições mais favoráveis e população com condições menos favoráveis) foram obtidas do estudo de *Poynard et al.* (96).

Sennfalt et al. (98), com base em dados de ensaios clínicos randomizados (89)(96) e num modelo de decisão previamente publicado (95), desenvolveram um modelo de Markov para estimar os RCEI e RCUI entre a terapêutica combinada IFN α -2b + RBV (24 ou 48 semanas) *versus* IFN α -2b em monoterapia (48 semanas), para doentes previamente não tratados com infeção crónica pelo VHC, na Suécia.

O ponto de entrada no modelo foi o estadio de hepatite leve, moderada ou cirrótica, considerando o genótipo do doente (genótipo 1 e genótipo não-1). Assumiu-se que os doentes tinham 43 anos de idade ao entrar no modelo. A probabilidade de início no estadio de hepatite leve foi 0,322, no de hepatite moderada 0,633 e no de cirrose 0,045.^{xxxiii} Na análise, como provavelmente ocorreria na prática clínica, o tratamento foi descontinuado em doentes com resultado ARN-VHC positivo após 12 semanas de IFN α -2b em monoterapia, ou após 24 semanas de terapêutica combinada IFN α -2b + RBV. A simulação computacional foi realizada em ciclos anuais, durante os quais os doentes permaneceram no mesmo estadio histológico ou clínico, progrediram ou regrediram para outro estadio histológico ou clínico, morreram de

^{xxxiii} Ver APÊNDICE D

doença hepática ou morreram por outras causas com base no sexo, raça e idade. As simulações continuaram até à morte de todos os doentes.

As probabilidades anuais de transição foram obtidas partir da literatura (73) e de um painel de peritos suecos, constituído por hepatologistas sénior.^{xxxiv} No painel de peritos, houve concordância quanto às probabilidades utilizadas, com exceção da probabilidade anual de retransplante, que foi reduzida de 5% (73) para 2% ao ano.

Um painel de peritos, constituído por clínicos suecos, identificou os consumos de recursos de saúde relevantes e a frequência da terapia em questão. Somente os custos diretos foram considerados, sendo considerada a perspetiva do prestador de cuidados de saúde.

Custos e consequências foram atualizados a uma taxa anual de 3%.

Os valores de utilidade foram obtidos a partir de um painel de peritos, que usou o método de equivalência temporal e jogo-padrão.^{xxxv} Também foi assumido que, durante o tratamento para a hepatite C crónica, a qualidade de vida dos doentes foi diminuída.

Além das suposições feitas por *Wong et al.* (95), os autores assumiram as seguintes premissas para modelar por genótipo: as probabilidades de início no estadio de hepatite leve, hepatite moderada e cirrose; os valores de utilidade; o curso natural da doença e os estadios de saúde no modelo foram os mesmos, tanto para a população dividida pelo genótipo como para toda a população.

Os resultados da análise não mudaram significativamente, quando as probabilidades de passar de um estadio de saúde para outro variaram em 25%, ou quando os valores de utilidade variaram numa ampla gama.

Os resultados indicaram que os doentes com genótipo 1 devem ser tratados com terapia combinada por 48 semanas, enquanto, os doentes com genótipo não-1 beneficiarão mais da terapia combinada por 24 semanas.^{xxxvi} Estes resultados foram de encontro aos resultados

^{xxxiv} Ver APÊNDICE H

^{xxxv} Ver APÊNDICE J

^{xxxvi} Ver APÊNDICE F

de estudos anteriores (95), sublinhando a importância de fazer análises separadas para diferentes subgrupos de doentes.

Os autores reconheceram que um desenvolvimento adicional ao seu estudo passaria por efetuar análises separadas, de acordo com os três estadios de entrada no modelo: hepatite leve, moderada e cirrótica.

Stein et al. (99) estimaram RCUI da terapêutica combinada IFN α + RBV em comparação com nenhum tratamento ou IFN α em monoterapia.

O modelo de Markov utilizado, descrito com mais detalhe anteriormente (73), foi originalmente desenvolvido por um dos autores, *J. Wong*, para investigar aspetos da gestão da hepatite C em contexto norte-americano. Neste estudo, os autores adaptaram o modelo para o Reino Unido; a sua representação esquemática não foi apresentada.

No início do modelo, os doentes encontravam-se num dos vários estadios de infeção crónica compensada. Estes estadios encerraram as populações estudadas em dois ensaios clínicos (89)(96). Nesses ensaios, a RVS, definida por ARN-VHC negativo durante 6 meses após a interrupção do tratamento, foi observada em, aproximadamente, 15% dos doentes tratados com IFN α e em 40% dos doentes submetidos a terapêutica combinada IFN α + RBV. Dados individuais dos doentes (histologia, carga viral, genótipo, sexo e idade) foram combinados para examinar as taxas de resposta em vários subgrupos.

Seguindo os critérios de inclusão dos ensaios clínicos com IFN α (em monoterapia ou terapêutica combinada) e a prática corrente no Reino Unido, o modelo não considerou o tratamento em doentes utilizadores de drogas injetáveis, com consumo excessivo de álcool, distúrbios psiquiátricos, doença cardíaca isquémica, doença respiratória grave ou retinopatia diabética.

Partindo da probabilidade anual de transplante na população infetada pelo VHC nos EUA, 3,1% (73), os autores estimaram a probabilidade anual de transplante no Reino Unido em 2,5%. O risco de desenvolvimento de CHC foi estimado em 1-3% ao ano, em doentes com cirrose.

Como viés contra a terapêutica, foi assumido que alguns doentes que responderam ao tratamento poderiam sofrer progressão contínua após RVS.

A duração do tratamento foi de 24 semanas para os doentes VHC-G2 ou G3 e 48 semanas para os doentes infetados com outros genótipos. O tratamento foi descontinuado em doentes com resultado ARN-VHC positivo após 12 semanas de IFN α -2b em monoterapia, ou após 24 semanas de terapêutica combinada IFN α -2b + RBV. Os custos médios de tratamento das coortes tratadas foram calculados de acordo com essas regras de interrupção da terapêutica. Os custos dos fármacos foram calculados com base nos preços retirados do *British National Formulary*, 1999. O uso de recursos foi baseado na gestão clínica típica da hepatite C no Reino Unido, para cada um dos estádios de saúde em causa.

Foram utilizados os valores de utilidade obtidos por *Wong et al.* (94), com base num painel de hepatologistas americanos. Esses valores foram verificados por hepatologistas do Reino Unido.

Custos e consequências foram atualizados a uma taxa de 6%. Estes resultados não foram marcadamente sensíveis à variação de parâmetros chave, embora o custo dos fármacos aparentasse ser um determinante mais importante do que os pressupostos sobre os custos de tratamento ou a progressão da doença.

Siebert et al. (100) realizaram uma ACE e ACU de forma a comparar as seguintes estratégias para o tratamento inicial da hepatite C crónica: 1) IFN α -2b (3 MU, 3x/semana) + RBV (1000-1200 mg/dia), durante 48 semanas; 2) PegIFN α -2b (1,5 μ g/kg/semana durante 4 semanas e, depois, 0,5 μ g/kg/semana durante as próximas 44 semanas) + RBV (1000-1200 mg/dia), durante 48 semanas; 3) PegIFN α -2b (1,5 μ g/kg/semana) + RBV (800 mg/dia), durante 48 semanas. Nas duas primeiras estratégias, a dosagem de RBV foi baseada no peso (1000 mg para peso <75 kg ou 1200 mg para peso \geq 75 kg) e na terceira a dosagem de RBV foi fixa. Também foram projetados e analisados os resultados considerando a ausência de terapia antiviral.

Dados individuais de 1530 doentes, envolvidos num ensaio clínico randomizado (101), foram aplicados a um modelo de Markov previamente publicado e validado (73)(94). A representação esquemática do modelo de Markov não foi apresentada neste estudo.

As características da população em estudo incluíram: média de idades de 44 anos; 66% homens; 32% VHC-G2/3, 15% hepatite leve, 78% hepatite moderada ou fibrose em ponte e 7% cirrose.

No modelo, os estadios de saúde foram definidos por sintomas clínicos, histologia hepática (definida pelo IAH) e condição virológica. Um grupo de peritos epidemiológicos alemães analisou as probabilidades de transição do modelo, a fim de avaliar a adequabilidade de aplicá-las ao contexto de cuidados de saúde alemão. A probabilidade anual de transplante hepático para doentes com cirrose descompensada foi reduzida de 3,1% para 2,2%, para refletir as menores taxas de transplante hepático *per capita* na Alemanha em comparação com os EUA.

O modelo foi ainda atualizado usando dados alemães de custo e utilidade. Apenas os custos diretos médicos foram incluídos. As estimativas de qualidade de vida foram baseadas num estudo transversal, que incluiu 348 doentes alemães com hepatite C crónica, realizado num único centro. Os autores assumiram que as doentes tratadas com RBV e com uma gravidez não planeada seriam submetidas a um aborto eletivo, pelo que, diminuiriam a sua qualidade de vida por uma semana.

O tratamento foi descontinuado em doentes com resultado ARN-VHC positivo, após 24 semanas de terapêutica combinada.

Perante dados controversos ou incompletos, os autores procuraram que as suposições do modelo constituíssem vieses contra a terapêutica. Assim, não assumiram benefícios a longo prazo para os doentes que recaíram após tratamento antiviral. Assumiram que a resolução espontânea ou induzida por tratamento, que leva à erradicação do VHC, reduz muito mas não elimina o risco de desenvolver doença hepática progressiva. Por fim, biópsias hepáticas em série, que teriam aumentado o custo e a morbilidade, não foram consideradas.

Esta análise adotou a perspetiva da sociedade e atualizou os custos e consequências clínicas a uma taxa anual de 3%.

A estratégia PegIFN α -2b + RBV com dosagem baseada no peso e PegIFN α -2b + RBV com dosagem fixa apresentaram RCU de 6600€ e 11 800€ por AVAQ, respetivamente, em comparação com IFN α -2b + RBV. A passagem de RBV dosagem fixa para RBV dosagem baseada no peso custou 2100€/AVAQ. Porque 2100€/AVAQ é inferior a 11 800€/AVAQ com dosagem fixa de RBV, PegIFN α -2b + RBV dosagem baseada no peso revelou-se um uso mais eficiente dos recursos.

San Miguel et al. (102) estimaram a relação de custo-efetividade e custo-utilidade de diferentes regimes terapêuticos com IFN α + RBV para doentes com hepatite C crónica que, anteriormente, não responderam ao tratamento com IFN em monoterapia. As características dos doentes e as taxas de resposta ao tratamento foram obtidas a partir de uma coorte hipotética, reportada em meta-análise realizada pelos autores (103). O doente padrão: sexo masculino; 42 anos de idade; de uma coorte de doentes com lesões histológicas de hepatite C crónica em 87% dos casos (21% leve e 66% moderada) e cirrose compensada em 13%.

Um modelo de Markov simulou o curso da patologia - desde os seus estadios iniciais de doença leve até à morte por doença hepática ou por outras causas - e os efeitos da monoterapia com IFN e da terapia combinada. Foram utilizadas probabilidades de progressão obtidas a partir dos resultados de vários estudos publicados, validados em análises anteriores^{xxxvii} (73)(94)(97). Durante o *follow-up*, representado por ciclos anuais, os doentes podiam permanecer no mesmo estadio clínico, progredir para outro estadio, morrer de doença hepática, morrer por outras causas ou, se obtida uma resposta virológica sustentada, progredir para um estadio saudável.

Foram examinadas cinco estratégias diferentes: 1) sem tratamento; 2) IFN em monoterapia durante 6 meses; 3) IFN α + RBV durante 6 meses, com doses normais de IFN; 4) IFN α + RBV

^{xxxvii} Ver APÊNDICE H

durante 6 meses, com doses elevadas de IFN e 5) IFN α + RBV durante 12 meses, com doses normais de IFN. Todos os doentes foram tratados durante o período total de tempo.

Os valores de utilidade foram estimados por um painel de hepatologistas, com base naqueles publicados por *Bennett et al.* (73) e *Wong et al.* (94), variando de 1 (ARN-VHC negativo) a 0 (morte). Estes valores foram ajustados ao valor da qualidade de vida da população saudável para Espanha, 0,89 numa escala de 0-1, obtido a partir do questionário EuroQoL – 5 Dimensões (EQ-5D).^{xxxviii}

Os recursos utilizados e os custos das diferentes estratégias foram estimados com base em dados publicados em estudos anteriores (97). Na análise, foram incluídos todos os custos diretos da prestação dos cuidados de saúde. Os custos anuais dos estadios de doença considerados no modelo foram baseados em relatórios anteriores, obtidos a partir da base de dados de custos do sistema de saúde espanhol - SOIKOS.^{xxxix} Nenhum custo indireto foi incluído neste modelo. A perspetiva adotada foi a do sistema nacional de saúde espanhol. Custos e consequências foram atualizados a uma taxa de 3%. O custo total para cada estratégia incluiu os custos totais de medicamentos, os custos de recursos de cuidados de saúde, o custo da anemia hemolítica induzida pela RBV e o custo de monitorização de doentes que responderam ao tratamento (mesmo aqueles que recaíram).

O modelo de história natural assumiu uma taxa constante de progressão da doença ao longo do tempo. O modelo assumiu ainda que uma RVS (níveis normais de alanina aminotransferase no soro e ARN-VHC negativo) aos 6 meses de seguimento é equivalente a uma resposta prolongada e, portanto, uma “cura”. Além disso, foi considerado que a cura restaurou a esperança de vida específica da população. Para os doentes que não responderam ou recaíram, considerou-se não haver nenhum benefício terapêutico. O modelo assumiu que a progressão da doença e a eficácia do tratamento foram iguais para todos os grupos etários, devido à falta de evidência sobre as diferenças dependentes da idade. Neste

^{xxxviii} Ver APÊNDICE J

^{xxxix} Ver APÊNDICE E

modelo, para os doentes que não responderam à terapêutica a resolução espontânea não foi considerada.

Os RCUI e RCEI entre as quatro estratégias terapêuticas (estratégias 2 a 5) *versus* a estratégia sem tratamento (estratégia 1) foram calculados, bem como os rácios entre cada estratégia e a mais eficaz que lhe estava próxima.^{XL}

Salomon et al. (104) desenvolveram um modelo de Markov para simular a progressão de uma coorte de doentes com 40 anos de idade (estratificados por sexo), com níveis elevados de alanina aminotransferase, resultados positivos ARN-VHC e anticorpos anti-VHC e sem evidência histológica de fibrose na biópsia ao fígado. As estratégias terapêuticas consideradas incluíram: 1) sem tratamento; 2) IFN α -2b em monoterapia; 3) PegIFN α -2b em monoterapia; 4) terapêutica combinada IFN α -2b + RBV e 5) terapêutica combinada PegIFN α -2b + RBV. Não foram reportadas as dosagens utilizadas na avaliação.

O modelo avaliou os AVs, os AVAQs, os custos totais ao longo da vida, os RCEI e RCUI.

Foi adotada a perspetiva da sociedade (embora tenham sido excluídos os custos de tempo dos doentes) e atualizados todos os custos e consequências clínicas a uma taxa de 3%/ano.

Por consistência com as *guidelines* que se encontravam em vigor, os autores assumiram que:

1) monoterapia foi administrada durante 48 semanas; 2) terapêutica combinada foi administrada durante 48 semanas em doentes infetados pelo VHC-G1 e 24 semanas em doentes infetados por outros genótipos do VHC e 3) tratamento foi descontinuado em doentes com níveis detetáveis de ARN-VHC depois de 12 semanas de monoterapia, ou depois de 24 semanas de terapêutica combinada.

No modelo, os estadios mais precoces de doença hepática foram definidos de acordo com o sistema de classificação METAVIR, caracterizando os diferentes graus de fibrose (79). Os estadios de doença mais avançados foram definidos clinicamente em cirrose; cirrose descompensada (ascite, hemorragia por rotura de varizes, encefalopatia) e CHC.

^{XL} Ver APÊNDICE F

As probabilidades de transição relativas à história natural da infeção pelo VHC foram obtidas a partir de um estudo de calibração empírica realizado, anteriormente, pelos autores (105), sendo as estimativas de progressão da fibrose inferiores às adotadas em muitos estudos de custo-efetividade anteriores. Valores para parâmetros adicionais, exigidos pela estrutura mais detalhada do modelo de Markov usado nesta análise, foram obtidos por combinação dos parâmetros empiricamente calibrados com outras estimativas da literatura.

As probabilidades de transição^{XLI} determinaram os movimentos dos doentes através dos diferentes estadios de saúde, até todos os membros da coorte morrerem. A cada ano, os doentes enfrentaram probabilidades de progressão da fibrose, complicações da cirrose e riscos de mortalidade concorrentes, de cirrose descompensada, CHC e outras causas não relacionadas com a infeção pelo VHC. Doentes com cirrose descompensada podiam receber um transplante hepático.

As estimativas para a eficácia do tratamento, considerando como principal *endpoint* clínico a RVS, foram baseadas em resultados combinados de ensaios clínicos randomizados – os autores não descreveram o método utilizado para reunir os resultados utilizados. As seguintes premissas foram assumidas: 1) a infeção pelo VHC foi resolvida espontaneamente ou através de tratamento, em ambos os casos implicando *clearance* do ARN-VHC; 2) a resolução espontânea ocorreu apenas em indivíduos sem evidência de fibrose; 3) doentes com RVS ao tratamento não experimentaram subsequente progressão histológica da fibrose e 4) doentes que não alcançaram RVS não receberam nenhum tratamento adicional.

Valores de utilidade previamente publicados (94) foram aplicados aos estadios de saúde, sendo assumidas as seguintes premissas: 1) a RVS ao tratamento eliminou todos os decréscimos na qualidade de vida relacionada com a saúde associados à infeção crónica leve, os doentes retornaram a uma qualidade de vida comparável com a de pessoas de semelhante idade e mesmo sexo, sem infeção; 2) os efeitos adversos leves e moderados da terapêutica reduziram a qualidade de vida em 2%, durante o período de tratamento e 3) as

^{XLI} Ver APÊNDICE H

consequências de efeitos adversos graves do tratamento foram associadas a pequeno risco de mortalidade.

Os custos anuais, para os doentes em cada um dos estadios clínicos do modelo, foram obtidos de um estudo publicado que incluiu estimativas detalhadas da utilização de recursos, incluindo hospitalizações, consultas de ambulatório, exames laboratoriais, medicamentos e intervenções (73). Os custos do tratamento foram baseados nos custos médios dos fármacos em grossistas, combinados com estimativas de custos previamente publicados para visitas clínicas, exames laboratoriais e tratamento de efeitos adversos (95). Os custos foram ajustados para dólares dos EUA de 2001.^{XLII}

Os custos, benefícios, RCEIs e RCUIs das estratégias de tratamento foram reportados, de forma combinada, para todos os genótipos e ambos os sexos. O RCEI de PegIFN α -2b + RBV comparado com IFN α -2b + RBV foi de 35 000\$/AVAQ. O IFN α -2b em regime de monoterapia foi fracamente dominado pelo PegIFN α -2b em monoterapia.

Os resultados estratificados por sexo e genótipo mostraram diferenças substanciais.^{XLIII} Nos homens, a estratégia mais efetiva, quando comparada com a terapêutica IFN α -2b + RBV, foi PegIFN α -2b + RBV, que apresentou um custo de 36 000\$/AVAQ para homens VHC-G1 e um custo de 15 000\$/AVAQ para homens infetados com outros genótipos. No sexo feminino, os RCUI de PegIFN α -2b + RBV comparados com IFN α -2b + RBV foram, aproximadamente, 50% mais elevados em relação aos resultados anteriores (55 000\$/AVAQ para doentes VHC-G1 e 24 000\$/AVAQ para doentes infetadas com outros genótipos), refletindo um menor risco de progressão para cirrose nas mulheres.

Os resultados médios ocultam diferenças importantes: entre os homens, a terapêutica combinada com PegIFN α -2b teve um RCUI que variou de 26 000\$/AVAQ a 64 000\$/AVAQ para o VHC-G1 e 10 000\$/AVAQ a 28 000\$/AVAQ para os outros genótipos; entre as mulheres, a terapêutica combinada com PegIFN α -2b teve um RCUI que variou de 32

^{XLII} Ver APÊNDICE E

^{XLIII} Ver APÊNDICE F

000\$/AVAQ a 90 000\$/AVAQ para o VHC-G1 e 12 000\$/AVAQ a 42 000\$/AVAQ para os outros genótipos.

Com base nesta análise, o tratamento para mulheres pode oferecer benefícios substancialmente menores do que o tratamento para homens, uma vez que, segundo o estudo, as mulheres têm uma probabilidade muito menor de progredir para cirrose e insuficiência hepática. Através do conjunto de parâmetros da história natural empiricamente calibrados, a probabilidade de desenvolver cirrose durante um período de 30 anos foi entre 13 e 46% para os homens e entre 1 e 29% para as mulheres.

Em ambos os sexos, estratégias baseadas em monoterapia, quer com PegIFN α -2b ou com IFN α -2b, foram dominadas em todos os conjuntos de parâmetros empiricamente calibrados para doentes com outros genótipos diferentes do VHC-G1, enquanto apenas a monoterapia com IFN α -2b foi dominada em doentes com VHC-G1.

Dado que uma minoria da população alvo progrediu para doença hepática grave, mesmo na ausência de terapêutica, os benefícios do tratamento foram atribuíveis, em grande parte, a melhorias na qualidade de vida, em vez de ganhos de sobrevivência, ou seja, os RCEI expressos em \$/AVG foram substancialmente mais elevados.

No que respeita às análises de sensibilidade: os resultados foram insensíveis à variação nos custos anuais associados à doença e suas complicações; relativamente insensíveis às suposições sobre a eficácia de diferentes regimes de tratamento; sensíveis às taxas de atualização utilizadas; altamente sensíveis a suposições alternativas plausíveis sobre o impacto da infeção crónica e do tratamento na qualidade de vida.

Os autores assumiram várias limitações do estudo. Este não abordou possibilidades de tratamento de doentes que tiveram uma recaída, ou tratamentos mais agressivos para aqueles que não responderam à terapêutica instituída - as taxas de RVS para os regimes disponíveis eram incompletas, assim, decisões clínicas importantes referentes aos não respondedores ou recidivantes estiveram fora do âmbito da análise.

Em conclusão, os autores salientaram que, embora as opções de tratamento para a hepatite C pareçam ser, em média, razoavelmente custo-efetivas, os resultados variaram amplamente

entre os diferentes subgrupos de doentes, estando dependentes dos pressupostos relacionados com a qualidade de vida. Acrescentaram ainda que, à medida que o conjunto de pessoas que podem beneficiar do tratamento para a infeção pelo VHC se expande, será imperativo para os doentes e os seus médicos considerar os pressupostos deste estudo na tomada de decisões de tratamento a nível individual.

Ishida et al. (106) estimaram a relação de custo-utilidade da terapêutica combinada IFN α -2b + RBV em comparação com IFN α -2b em monoterapia, em doentes japoneses com hepatite C que, previamente, recaíram ou não responderam ao tratamento inicial com IFN. Foram utilizados dados reais de um ensaio clínico randomizado controlado (RCT - *Randomized Control Trial*), realizado no Japão, que envolveu 126 doentes: média de idades de 49,6 anos; 31% sexo feminino; 68% VHC-G1b; 77% carga viral elevada (CVE); 41% hepatite leve; 54% hepatite moderada; 4% cirrose.

Os dados do ensaio foram aplicados a um modelo de Markov previamente publicado e validado (73). O modelo foi adaptado para refletir a história natural e a gestão clínica da hepatite C no Japão e foi atualizado para refletir estudos mais recentes. A sua representação esquemática não foi apresentada neste estudo.

Foram realizadas análises para duas coortes: 1) doentes semelhantes aos participantes do ensaio e 2) subgrupo de doentes com VHC-G1b e CVE (definida como um título viral >100k cópias/mL por PCR após transcrição reversa e 1 mEq/mL pelo ensaio de ADN ramificado). O subgrupo de doentes com VHC-G1b e elevada carga viral compreendeu 34% da população estudada.

Como provavelmente ocorreria na prática clínica no Japão, considerou-se a continuação do tratamento em doentes que permaneceram ARN-VHC positivos após 12 semanas de INF em monoterapia ou terapia combinada.

Foi facultado a um painel de médicos de medicina familiar no Japão uma descrição dos estadios de saúde do modelo de Markov, bem como uma explicação do método de equivalência temporal e jogo-padrão, a fim de estimar, numa escala de 0 (morte) a 10 (saúde perfeita), a qualidade de vida ou utilidade para cada estadio.

As probabilidades anuais de transição de um estadio de saúde para outro foram estimadas a partir de estudos publicados (73)(107)(108).

Para os custos de atendimento ambulatorio associados à hepatite crónica leve, hepatite crónica moderada e cirrose compensada, a utilização de recursos foi estimada de acordo com a opinião de peritos e segundo as diretrizes da *Japan Society of Hepatology*. Para os estadios de saúde de cirrose descompensada e CHC, os autores pesquisaram dados reais referentes a doentes do Hospital Universitário *Yamaguchi* e obtiveram custos anuais médios. A dose dos fármacos foi igual à recebida durante o ensaio e incluiu a descontinuação por eventos adversos. À semelhança de estudos anteriores, foi assumido, devido ao efeito teratogénico da RBV em estudos animais, que mulheres com menos de 50 anos de idade tiveram custos associados a testes de gravidez; estas mulheres e também homens submetidos ao fármaco tiveram custos associados à contraceção com preservativos, bem como a abortos eletivos (probabilidade de gravidez 1,2%). Foi diminuída a qualidade de vida em 1 semana em doentes submetidas a um aborto eletivo.

Foi adotada a perspectiva do terceiro pagador e excluídos os custos indiretos ou de tempo. Custos e consequências foram atualizados a uma taxa anual de 3%.

As seguintes premissas foram assumidas: 1) os doentes sem RVS, após o tratamento, foram acompanhados em visitas regulares e no programa de rastreio periódico; 2) aqueles sem RVS, após o tratamento, e cuja doença foi percebida como sendo altamente ativa receberam glicirrizina e ácido ursodesoxicólico (apenas os custos desses medicamentos foram adicionados ao modelo); 3) o prognóstico dos doentes que não responderam ou que recaíram, após tratamento inicial com IFN, foi idêntico àqueles que nunca tiveram qualquer tratamento antiviral. Aqueles que responderam temporariamente e recaíram, após tratamento antiviral, foram considerados com prognóstico entre os doentes com remissão completa e os que não responderam; 4) o risco de ocorrência de CHC foi reduzido entre os doentes nos quais a erradicação viral sustentada ou temporária foi alcançada, por terapia com IFN ou terapia combinada; 5) os doentes que erradicaram o VHC, espontaneamente ou através do tratamento, tiveram uma probabilidade muito reduzida, mas não nula, de desenvolver doença

hepática progressiva, em comparação com aqueles que não foram tratados; 6) não foi considerado transplante hepático para CHC ou cirrose hepática descompensada, porque não era possível ou apropriado para a maioria dos doentes no Japão e 7) embora o modelo incorporasse decréscimos de qualidade de vida para possíveis reações adversas aos fármacos, não considerou nenhum decréscimo adicional na qualidade de vida para a descontinuação do tratamento.

As projeções do modelo sugeriram que o retratamento, em doentes que recaíram ou não responderam ao tratamento inicial com IFN, com terapia combinada diminuiu o risco de cirrose, CHC ou morte por doença hepática em 28-33% em comparação com IFN em monoterapia. Para o subgrupo de doentes com VHC-G1b e CVE, que também tinham recaído ou não responderam, 24 semanas de terapia combinada reduziram a incidência de cirrose, CHC ou mortalidade por doença hepática em 16-18%, em comparação com IFN em monoterapia. Os resultados^{XLIV} foram robustos, com a terapia combinada permanecendo custo-efetiva ou *cost saving* com a variação razoável de todos os parâmetros na análise de sensibilidade.

Sullivan et al. (109) desenvolveram um modelo de Markov simulando a progressão de uma coorte de doentes com 45 anos de idade, sexo masculino, com hepatite C crónica sem cirrose, sem tratamento prévio, 75% VHC-G1 e 25% VHC-G2/3. Os doentes iniciaram no estadio de hepatite C crónica e movimentaram-se entre estadios de saúde, segundo probabilidades anuais de transição obtidas de estudos publicados (73)(110–114).

Foram comparadas duas estratégias de tratamento: 1) PegIFN α -2a + RBV e 2) IFN α -2b + RBV. Os doentes com VHC-G1 receberam 48 semanas de tratamento e 1000-1200 mg de RBV; doentes VHC-G2/3 receberam 24 semanas de tratamento e 800 mg de RBV. Foi assumido que os doentes que alcançaram uma RVS erradicaram o VHC para toda a vida. Os dados usados para estimar a eficácia dos tratamentos foram obtidos a partir de um ensaio clínico randomizado multicêntrico (115).

^{XLIV} Ver APÊNDICE F

Os valores de utilidade utilizados foram os reportados por *Younossi et al.* (88).

A análise foi conduzida sob a perspectiva do terceiro pagador, sendo apenas incluídos os custos diretos da prestação dos cuidados de saúde. Estes custos foram baseados nos valores publicados, referentes aos EUA, para o tratamento da hepatite C e suas complicações (73)(81). Os custos dos medicamentos foram baseados nos custos da aquisição por grosso. O tratamento foi descontinuado, por resultado ARN-VHC positivo, às 12 semanas em doentes com VHC-G1 e às 24 semanas em doentes VHC-G2/3, não foi considerada a sua interrupção devido a eventos adversos. Os custos dos fármacos foram ajustados em conformidade. Todos os custos foram ajustados para dólares dos EUA de 2003.^{XLV}

Custos e consequências ocorridos em anos futuros foram atualizados a uma taxa de 3%. Em doentes VHC-G1, PegIFN α -2a + RBV, em comparação com IFN α -2b + RBV, aumentou em 0,70 AVAQ, alcançando um RCU de 2600\$/AVAQ. Em doentes VHC-G2/3, PegIFN α -2a + RBV, em comparação com IFN α -2b + RBV, aumentou em 1,05 AVAQ. Nestes últimos doentes, a estratégia PegIFN α -2a + RBV foi dominante (redução de custos e maior expectativa de vida ajustada à qualidade), em comparação com IFN α -2b + RBV. O tratamento PegIFN α -2a + RBV manteve-se custo-efetivo na análise de sensibilidade, com variações nos principais parâmetros clínicos e de custo.

Sullivan et al. (116) desenvolveram um modelo de Markov em que as coortes receberam PegIFN α -2a (180 μ g 1x/semana) + RBV (1000-1200 mg/dia) ou IFN α -2b (3MU 3x/semana) + RBV (1000-1200 mg/dia), durante 48 semanas (doentes VHC-G1 e não-G1 com fibrose) ou 24 semanas (não-G1 sem fibrose).

Neste modelo, as simulações começaram com uma coorte de doentes de referência: 45 anos de idade, sexo masculino, com hepatite C crónica e sem cirrose pré-existente.

Os doentes permaneceram no estadio de saúde inicial ou progrediram para um estadio de saúde diferente, com base em probabilidades anuais de transição específicas, obtidas de fontes publicadas (73)(110–114).

^{XLV} Ver APÊNDICE E

Os dados relativos às RVS foram retirados de um ensaio randomizado multicêntrico, que envolveu 1121 doentes com hepatite C crónica e sem tratamento prévio (115).

A duração do tratamento foi determinada com base na resposta à terapêutica e no genótipo do vírus. Às 12 semanas, com recurso à PCR, foi avaliada a RVP, apenas em doentes com VHC-G1. Assumiu-se que, os doentes infetados com VHC-G1 tratados com PegIFN α -2a + RBV ou IFN α -2b + RBV que não alcançaram uma RVP descontinuaram o tratamento às 12 semanas e às 24 semanas, respetivamente.

As estimativas das utilidades foram obtidas diretamente de pessoas com diferentes estadios da doença hepática, usando o HUI-Mark III.^{XLVI}

Os custos para cada um dos estadios de saúde foram obtidos de um estudo italiano (117). Os custos do tratamento foram baseados nos preços pagos pelo serviço nacional de saúde italiano. Os custos indiretos não foram incluídos no modelo.

Foi adotada a perspetiva do serviço nacional de saúde italiano. Custos e consequências foram atualizados a uma taxa de 3%.

O modelo sugeriu que, sob uma ampla gama de suposições sobre a eficácia e custos dos regimes, o tratamento com PegIFN α -2a + RBV é custo-efetivo quando comparado com IFN α -2b + RBV, em doentes naïves, adultos, com hepatite C crónica, independentemente do genótipo.

Siebert et al. (118) selecionaram um modelo de Markov (73)(94), previamente publicado, validado e utilizado em numerosas avaliações, que, segundo estes autores, preenchia os critérios de alta qualidade, transparência e flexibilidade estrutural necessários para a sua adaptação ao contexto alemão. Em cooperação com os autores da versão original do modelo, construíram o GEHMO (*German Hepatitis C Model*) - adaptado para refletir o sistema de saúde alemão e os padrões de prática específica da hepatite C na Alemanha. Foram utilizados dados epidemiológicos, clínicos, de qualidade de vida e de custo relativos ao contexto deste país.

^{XLVI} Ver APÊNDICE J

A população alvo desta análise foi constituída por doentes com 40 anos de idade, 65% homens, previamente não tratados, com hepatite C crónica, 65% VHC-G1, 66% com carga viral >2 milhões, valores ALT elevados, com histologias hepáticas que variavam de hepatite leve a cirrose: 32% hepatite leve, 63% hepatite moderada ou fibrose em ponte e 5% com cirrose.

Foram comparadas quatro estratégias alternativas: 1) sem terapêutica antiviral; 2) 48 semanas de IFN em monoterapia; 3) 24 semanas de terapêutica combinada com IFN + RBV e 4) 48 semanas de terapêutica combinada com IFN + RBV. Em cada uma destas estratégias, a dose de IFN foi de 3×10^6 U, administração subcutânea, 3x/semana e a dose de RBV foi de 1000 mg/dia, via oral, para peso corporal inferior a 75 kg e 1200 mg para peso igual ou superior a 75 kg.

O tempo foi representado por ciclos anuais, durante os quais os membros da coorte podiam ou não progredir ou morrer de doença hepática ou outras causas. Os doentes que se tornaram ARN-VHC negativos, devido ao tratamento viral ou espontaneamente, tinham probabilidades mais baixas de progressão para doença hepática avançada ou CHC, em comparação com doentes ARN-VHC positivos com a mesma histologia.

A classificação histológica foi definida pelo IAH.

As probabilidades de progressão histológica, descompensação clínica, modo de descompensação, CHC, transplante hepático e mortalidade foram estimadas a partir de estudos internacionais publicados, relativos à história natural da hepatite C (73)(95). Epidemiologistas do Instituto *Robert Koch* foram convidados a rever esses dados, a fim de avaliar a adequabilidade de aplicá-los ao contexto de saúde alemão. Em consequência, a probabilidade anual de transplante hepático para doentes com cirrose descompensada foi reduzida de 3,1% para 2,2%, para refletir as menores taxas de transplante hepático *per capita* na Alemanha em comparação com os EUA.

Utilizaram-se dados de 1513 adultos, envolvidos em 2 ensaios clínicos internacionais randomizados controlados, que compararam IFN α -2b + RBV durante 24 ou 48 semanas *versus* IFN α -2b em monoterapia durante 48 semanas, para determinar as taxas de resposta

ao tratamento virológico, eventos adversos, doses reais de fármacos recebidas e duração do tratamento (89)(96).

Os valores de utilidade foram avaliados em 348 doentes em diferentes estádios de hepatite C, com base numa escala visual analógica.^{XLVII}

Os padrões de prática clínica e os dados de utilização dos recursos foram derivados de um inquérito realizado entre peritos alemães.

Os custos diretos ao longo da vida foram calculados com base nos custos iniciais do tratamento e nos procedimentos médicos futuros. As doses dos fármacos foram iguais às recebidas nos ensaios, no entanto, o tratamento foi descontinuado em doentes ARN-VHC positivo após 12 semanas de monoterapia ou após 24 semanas de terapia combinada; os custos dos fármacos foram ajustados em conformidade.

Foi adotada a perspetiva da sociedade e os custos e consequências clínicas foram atualizados a uma taxa anual de 3%. Assumiu-se que os efeitos sobre a capacidade de trabalho foram incorporados no denominador do RCUI (AVAQs); para evitar a dupla contagem, as perdas de produtividade não foram incluídas no numerador deste rácio (custos). Perante dados controversos ou incompletos, os autores procuraram que as suposições do modelo constituíssem, na análise, uma influência contra o tratamento antiviral. Foi assumido que a ausência de virémia, alcançada de forma espontânea ou induzida pelo tratamento, reduziu grandemente, mas não eliminou o risco de desenvolvimento de doença hepática progressiva. Não foram considerados benefícios a longo prazo para doentes que descontinuaram o tratamento ou recaíram. Os autores assumiram a conservadora suposição de que os doentes não experimentaram diversas complicações hepáticas simultaneamente. Por fim, não foram consideradas biópsias hepáticas em série ou hepatite C recorrente em doentes após transplante hepático, o que aumentaria o custo e a morbilidade de ser ARN-VHC positivo.

^{XLVII} Ver APÊNDICE J

Nas ACE e ACU, cada tratamento foi comparado com a melhor estratégia próxima. Adicionalmente, comparou-se IFN + RBV durante 24 semanas *versus* IFN em monoterapia e IFN + RBV durante 48 semanas *versus* IFN em monoterapia.^{XLVIII} Os resultados da análise de decisão para o contexto de cuidados de saúde alemão mostraram que a terapia combinada IFN α -2b + RBV é custo-efetiva, em comparação com outros tratamentos médicos bem aceites. A terapia combinada manteve-se custo-efetiva nas análises de sensibilidade.

Malone et al. (119) realizaram uma ACE comparando PegIFN α -2b (1,5 μ g/kg/semana) + RBV (800 mg/dia) e PegIFN α -2a (180 μ g/semana) + RBV (1000-1200 mg/dia). O modelo também incluiu PegIFN α -2b (1,5 μ g/kg/semana) + RBV (\geq 10,6 mg/kg/dia). Foram consideradas coortes hipotéticas de 100 doentes com hepatite C crónica, 75% VHC-G1, peso corporal 80 kg.

Na análise, avaliou-se a RVP, definida como ARN-VHC negativo ou queda de 2 log nos níveis de carga viral às 12 semanas de tratamento, apenas para os doentes infetados pelo VHC-G1. Para aqueles que alcançaram uma RVP, assumiu-se 36 semanas adicionais de terapêutica, um total de 48 semanas. Para os doentes que não responderam, o tratamento foi descontinuado às 12 semanas.

O valor preditivo positivo (VPP), que representa a proporção de indivíduos que tiveram uma RVP e também uma RVS, foi calculado para os doentes VHC-G1 em cada grupo de tratamento. Para os doentes VHC-G2 e G3 foi considerado tratamento durante 24 semanas. Os dados de eficácia foram obtidos de 2 ensaios clínicos, envolvendo PegIFN α -2a + RBV e PegIFN α -2b + RBV *versus* terapêutica combinada com IFN (101)(115). Nos ensaios clínicos, não foram consideradas as regras de interrupção da terapêutica com base na RVP. Assim, todos os doentes VHC-G1 receberam 48 semanas de tratamento. A proporção de doentes VHC-G1 assumida no modelo (75%) foi superior à relatada nos ensaios clínicos, acreditando os autores ser mais representativa da população dos EUA, dado que, os ensaios foram realizados internacionalmente e este genótipo tem uma alta prevalência neste país, em comparação com outras partes do mundo onde os estudos foram realizados.

^{XLVIII} Ver APÊNDICE F

Considerando os valores de RVP e RVS, PegIFN α -2b + RBV teve um VPP mais elevado do que PegIFN α -2a + RBV, com um valor preditivo negativo (VPN), que representa a proporção de indivíduos que não tiveram uma RVP nem uma RVS, semelhante. As RVS obtidas foram praticamente idênticas: 53,63% para PegIFN α -2a + RBV; 53,80% para PegIFN α -2b + RBV (800 mg/dia) e 61,41% para PegIFN α -2b + RBV ($\geq 10,6$ mg/kg/dia). As diferenças económicas ocorreram em função da diferença de VPP, ou seja, ocorreram menos semanas de tratamento nas coortes submetidas a PegIFN α -2b + RBV, o que se refletiu em poupança para o sistema de cuidados de saúde.

Foi considerada a perspetiva do sistema de saúde.

O horizonte temporal foi de 1 ano. Os autores referem que, em avaliações económicas previamente publicadas, as simulações continuaram até à morte e não se concentraram nos custos e resultados de curto prazo, que são particularmente relevantes para as organizações de cuidados de saúde. O modelo teve em conta apenas os custos de PegIFN α -2b + RBV, uma vez que todos os outros recursos de tratamento seriam semelhantes. Os custos da medicação foram baseados no preço médio da aquisição por grosso. Os perfis de eventos adversos relatados para as diferentes estratégias foram semelhantes, pelo que, os custos que lhes estão associados não foram incluídos no modelo. Também não foram incluídos outros custos de monitorização que seriam semelhantes para os três regimes de tratamento.

Na análise de sensibilidade, foram avaliados parâmetros chave do modelo: VPP para VHC-G1 e custo dos tratamentos. Os resultados indicaram que as taxas de eficácia ou os custos teriam de mudar substancialmente para afetar a ordem de classificação dos regimes.

Grieve et al. (120) avaliaram se a terapêutica antiviral IFN α -2b ou PegIFN α -2b em combinação com RBV é custo-efetiva quando administrada numa fase de hepatite C crónica leve, em comparação com a sua administração apenas nos casos que evoluem para um estadio de doença moderada sem tratamento prévio. Para o efeito, usaram um modelo de Markov, cuja estrutura e principais suposições já haviam sido descritas em avaliação económica anterior (não analisada nesta dissertação, pois apenas o *abstract* se encontra disponível para consulta) (121).

O modelo usou dados de efetividade e custos provenientes de um ensaio pragmático, randomizado e controlado, envolvendo população do Reino Unido com hepatite C crónica leve (122), combinados com estimativas de progressão da doença e custos obtidos a partir de estudos observacionais. As estratégias consideradas incluíram 1) doença leve: sem tratamento, doença moderada: IFN α -2b + RBV; 2) doença leve: IFN α -2b + RBV, doença moderada: sem tratamento; 3) doença leve: sem tratamento, doença moderada: PegIFN α -2b + RBV e 4) doença leve: PegIFN α -2b + RBV, doença moderada: sem tratamento.

Duas coortes hipotéticas com as características da população do ensaio^{XLIX} foram incluídas no modelo e enfrentaram probabilidades anuais de progressão para estadios de saúde subsequentes.^L Os casos no “grupo de tratamento” foram todos assumidos como estando sujeitos a terapêutica antiviral na fase leve da doença; com uma proporção alcançando RVS e não sendo afetada pela probabilidade de progressão. Os casos no “grupo sem tratamento” não receberam terapêutica na fase leve da doença; estando previsto pelo modelo alcançarem doença moderada, recebendo tratamento nesse estadio.

Este estudo não apresentou nenhuma definição específica de hepatite C crónica leve.

A duração do modelo foi até 50 anos.

A duração do tratamento foi, no máximo, 52 semanas. A proporção de doentes que alcançou RVS após IFN α -2b +RBV na fase leve foi de 18% nos doentes VHC-G1 e 49% nos doentes infectados por outros genótipos. Estes dados, provenientes do ensaio, foram utilizados como uma das fontes para estimar a efetividade provável do regime PegIFN α -2b + RBV na prática clínica de rotina: RVS de 24% para doentes com VHC-G1 e de 55% para doentes com outros genótipos.

O modelo assumiu como pressuposto que as RVS, alcançadas após terapêutica antiviral, foram as mesmas quer em doentes com doença leve, quer em doentes com doença moderada.

^{XLIX} Ver APÊNDICE D

^L Ver APÊNDICE H

As probabilidades de transição de doença leve a moderada e de doença moderada a cirrose foram estimadas por análise de dados recolhidos a partir de um centro de referência terciário do Reino Unido (123)(124). Probabilidades de transição para estadios subsequentes foram obtidas a partir da literatura (110).

Os valores de utilidade foram obtidos com base na descrição efetuada pelos doentes do ensaio (aplicação do questionário EQ-5D a cada visita) e um estudo adicional conduzido juntamente com o ensaio (123).

Foi adotada a perspetiva do serviço nacional de saúde e atualizados custos e resultados clínicos a 3,5%.

Os resultados globais apresentados mostraram que o tratamento antiviral (quer PegIFN α -2b ou IFN α -2b, em combinação com RBV) se revelou custo-efetivo quando administrado numa fase leve, ao invés de numa fase moderada da doença.^{LI} No entanto, a avaliação de qual o regime de tratamento mais rentável, dependeu do genótipo do grupo e do *threshold* custo/AVAQ considerado.

De salientar, ainda, que se registaram algumas diferenças na relação custo-utilidade, de acordo com o subgrupo de doentes considerados. O tratamento antiviral num estadio leve da infeção, ao invés de num estadio moderado, revelou-se mais custo-efetivo para doentes não infetados pelo VHC-G1, do que para doentes com infeção por este genótipo. Por exemplo, o RCUI relativo à administração do regime PegIFN α -2b + RBV num estadio leve da doença (estratégia 4), em detrimento da sua administração num estadio moderado (estratégia 3), foi de 7821£/AVAQ (12 259\$/AVAQ) para doentes não infetados pelo VHC-G1 e 28 409£/AVAQ (44 528\$/AVAQ) para doentes com VHC-G1. Em doentes mais idosos (≥ 65 anos) com VHC-G1, o tratamento antiviral numa fase leve da doença não foi custo-efetivo.

Hornberg et al. (125) realizaram as ACE e ACU estratificadas por genótipo (VHC-G1 vs VHC-G2 ou G3). Para um doente VHC-G1, as duas estratégias foram: 1) sem tratamento ou 2) PegIFN α -2a (40 kDa) + RBV administrada durante um mínimo de 12 semanas e continuando

^{LI} Ver APÊNDICE F

até 48 semanas para os doentes que obtiveram uma RVP às 12 semanas de tratamento. Para um doente VHC-G2 ou G3, as estratégias foram 1) sem tratamento ou 2) PegIFN α -2a (40 kDa) + RBV administrada durante 24 semanas.^{LII}

Os autores adaptaram um modelo de Markov (104)(105), publicado para avaliar a progressão de uma coorte de doentes com hepatite C crónica e níveis elevados de alanina aminotransferase, para simular a progressão de doentes com hepatite C crónica e níveis de aminotransferase persistentemente normais. Os estadios mais precoces da doença hepática foram definidos de acordo com o sistema de classificação METAVIR.

Os dados de eficácia utilizados no modelo foram obtidos a partir de um ensaio internacional randomizado controlado de PegIFN α -2a (40 kDa) + RBV durante 24 ou 48 semanas, ou sem tratamento, em doentes com hepatite C crónica e níveis de aminotransferase persistentemente normais (126).

Nesta análise, o doente de referência apresentou características demográficas e de doença representativas da coorte de doentes adultos incluídos no ensaio clínico. A distribuição da histologia hepática foi baseada naquela encontrada no ensaio clínico (F0: 27%, F1: 47%, F2: 24%, F3: 2% e F4: 0%). Doentes com cirrose (F4) foram excluídos do ensaio.

Foram utilizadas taxas de progressão da doença previamente publicadas^{LIII} (73)(105)(127–130).

No modelo, aplicaram-se valores de utilidade obtidos de estimativas de doentes, derivados da técnica de jogo-padrão^{LIV} (131).

Os custos de cuidados médicos, para cada um dos estadios de saúde considerados, foram obtidos a partir de um estudo italiano (116)(117). Os custos dos medicamentos foram estimados a partir dos preços públicos.

^{LII} Ver APÊNDICE D

^{LIII} Ver APÊNDICE H

^{LIV} Ver APÊNDICE J

Foi adotada a perspetiva do serviço nacional de saúde italiano e os custos e consequências atualizados a uma taxa anual fixa de 3%. Custos indiretos não foram incluídos.

Nas análises de sensibilidade, o RCUI não ultrapassou 30 000€/AVAQ quando realizadas variações nos principais parâmetros: idade; sexo; genótipo; carga viral; estadio de fibrose; taxas de transição; utilidades; custos; taxa de atualização e horizonte temporal. Assim, a análise sugeriu que o tratamento de doentes com hepatite C crónica e níveis de aminotransferase persistentemente normais com PegIFN α -2a (40 kDa) + RBV reduz a incidência de cirrose, aumenta a esperança de vida e tem RCEI e RCUI aceitáveis.

Bernfort et al. (132) realizaram uma ACU comparando PegIFN α -2b (1,5 μ g/kg/semana) + RBV (800 mg/dia) com IFN α -2b (3 MU 3x/semana) + RBV (1000-1200 mg/dia), ambos os regimes administrados durante 48 semanas, como terapêutica inicial para a hepatite C crónica, na Suécia.

Foram utilizados dados de resposta ao tratamento obtidos de um ensaio clínico internacional randomizado, que incluiu 1530 doentes previamente não tratados com hepatite C crónica (101).

Os autores utilizaram um modelo de Markov previamente publicado e validado (98). O modelo foi ligeiramente modificado, uma vez que, em doentes VHC-G1 tratados com PegIFN α -2b + RBV foi avaliada a RVP. Esta resposta (74%), definida como a diminuição de, pelo menos, 2 log nos níveis de carga viral às 12 semanas de tratamento, foi obtida a partir de um estudo diferente (133) daquele utilizado para obter as RVS, constituindo um requisito para a continuação do tratamento nestes doentes.

O doente referência, previamente não tratado, tinha hepatite leve ou moderada, VHC-G1 ou G2/3 e entrou na simulação por computador aos 43 anos de idade.^{LV} As probabilidades de entrada no modelo em hepatite leve (0,322) ou moderada (0,678) foram baseadas na distribuição verificada entre estes 2 estadios na população de doentes infetados pelo VHC, previamente não tratados, na Suécia (134).

^{LV} Ver APÊNDICE D

O tempo foi representado por ciclos anuais, durante os quais os doentes podiam permanecer no mesmo estadio ou transitar para um estadio de saúde diferente.

Os dados sobre a probabilidade dos eventos foram baseados na literatura e nos pareceres de peritos clínicos suecos^{LVI} (73)(98)(110)(111)(130)(135–138).

As taxas de resposta ao tratamento foram assumidas como sendo as mesmas para os doentes com infeção leve e moderada.

Os custos foram obtidos de diferentes prestadores de cuidados de saúde na Suécia, com base na prática clínica do país. Os custos do PegIFN α -2b foram baseados num peso médio de 75 kg. Os custos foram assumidos como certos e tratados como *inputs* determinísticos no modelo e, portanto, não foram incorporados na análise de sensibilidade probabilística.

As estimativas de qualidade de vida foram obtidas da literatura^{LVII} (100).

Esta ACU foi realizada sob a perspetiva do setor de cuidados de saúde, o que significa que os custos indiretos não foram incluídos. Custos e consequências foram atualizados a uma taxa anual de 3%.

Nos doentes VHC-G1, PegIFN α -2b + RBV foi dominante em comparação com IFN α -2b + RBV. Nos doentes infetados com VHC-G2/3, o RCUI entre as duas estratégias de tratamento foi de 10 500€/AVAQ.

Os autores reconheceram as limitações do estudo. Em primeiro lugar, apenas os custos diretos com a saúde foram incluídos na análise. Utilizando a perspetiva da sociedade, afirmaram que os resultados do estudo seriam reforçados, tornando a terapêutica ainda mais rentável. Em segundo lugar, na prática clínica sueca, os doentes VHC-G2/3, normalmente, recebem tratamento apenas durante 24 semanas e não 48 semanas, tal como assumido no modelo. Assim, se utilizada a prática clínica do país, os custos de tratamento seriam reduzidos, o que também reforçaria os resultados do estudo – admitindo os autores que o efeito sobre as RVS de encurtar o período de tratamento, de 48 para 24 semanas, é

^{LVI} Ver APÊNDICE H

^{LVII} Ver APÊNDICE J

considerado marginal. Por último, acrescentaram que, nos últimos anos, as probabilidades de transição foram, algumas vezes, assumidas como dependentes da idade e do sexo, não sendo isso levado em conta neste estudo.

Lin et al. (139) construíram uma árvore de decisão e um modelo de Markov para avaliar as seguintes estratégias de tratamento: 1) PegIFN α -2b (1,5 μ g/kg/semana) + RBV (>10,6 mg/kg/dia) durante 24 semanas, independentemente do genótipo; 2) IFN α -2b (3 MU, 3x/semana) + RBV (>10,6 mg/kg/dia) durante 24 semanas em doentes genótipo não-1 e PegIFN α -2b (1,5 μ g/kg/semana) + RBV (>10,6 mg/kg/dia) durante 24 semanas em doentes genótipo 1; 3) PegIFN α -2b (1,5 μ g/kg/semana) + RBV (>10,6 mg/kg/dia) durante 48 semanas em doentes genótipo 1 e PegIFN α -2b (1,5 μ g/kg/semana) + RBV (>10,6 mg/kg/dia) durante 24 semanas em doentes genótipo não-1.

Foram considerados doentes com hepatite C crónica, 45 anos de idade, níveis séricos de alanina aminotransferase acima do dobro do limite superior normal (2x/ano), sem cirrose, sem coinfeções com VHB e VIH e sem tratamento prévio com INF, PegIFN ou RBV.

As RVS utilizadas no modelo de Markov foram extraídas da revisão da literatura. O estudo utilizou dados de ensaios clínicos de Taiwan (140)(141) e dados de ensaios internacionais (89)(134)(142–146). No caso base, as resposta ao tratamento, de acordo com o genótipo do vírus da hepatite C, foram combinadas com base em ambos os dados, nacionais e internacionais.^{LVIII}

As probabilidades de transição foram obtidas a partir do estudo publicado por *Siebert et al.* (100). No entanto, e uma vez que a percentagem de doentes submetidos a transplante hepático, bem como a taxa de mortalidade pós-operatória registadas em Taiwan diferiam das verificadas em países estrangeiros, as probabilidades de transição para transplante hepático foram obtidas através da opinião de especialistas e as taxas de mortalidade pós-operatória com base na literatura (145).

^{LVIII} Ver APÊNDICE D

Os valores de utilidade também foram obtidos a partir do estudo publicado por *Siebert et al.* (100).

A análise principal incluiu apenas os custos diretos médicos e utilizou a perspectiva do *Bureau of National Health Insurance* (BNHI), perspectiva da sociedade sem custos indiretos. Foi aplicada uma taxa de atualização anual de 3%.

Os custos médicos anuais relativos ao tratamento de doentes em cada estadio de saúde foram retirados da análise da base de dados do BNHI. Os custos diretos médicos relativos ao transplante hepático foram obtidos reunindo opiniões de especialistas, por meio de um questionário.

O resultado do modelo de Markov (ao longo da vida) é diferente do obtido com a árvore de decisão (modelo de curto prazo).^{LIX}

Atendendo aos resultados derivados do modelo de Markov, e comparado as diferentes estratégias, a estratégia 1) foi a mais rentável. Os autores referiram que, se usados os dados de eficácia de ensaios clínicos de Taiwan, a melhor estratégia de tratamento seria a estratégia 3).

A análise de sensibilidade mostrou que os resultados não foram muito alterados pelas variações nos custos (exceto pelos custos com medicamentos). As mudanças nas RVS tiveram impacto nos resultados, com a estratégia 3) a tornar-se ideal se o valor de RVS fosse abaixo de 63,6%.

Yeh et al. (147) avaliaram o custo-utilidade das estratégias: 1) PegIFN α -2a (180 μ g/semana) + RBV (1200 mg/dia); 2) PegIFN α -2b (120 μ g/semana) + RBV (1200 mg/dia) e 3) nenhuma terapêutica, para o tratamento de doentes naïves com infeção crónica pelo VHC, sob a perspectiva do *Veterans Affairs Health Care System*.^{LX}

Neste estudo, foi construído um modelo de Markov para simular a progressão da doença, sendo a hepatite C crónica moderada o estadio inicial. As coortes foram definidas como sendo

^{LIX} Ver APÊNDICE F

^{LX} Ver APÊNDICE D

homens de 45 e 55 anos de idade, com peso de 80 kg, com evidência de fibrose hepática, mas sem cirrose. Foi assumido que os doentes que obtiveram uma RVS ao tratamento não teriam outra complicação relacionada com a doença durante o resto da vida. Adicionalmente, uma vez que a reinfeção pelo VHC é muito comum após o transplante hepático, esta complicação foi incluída no modelo de Markov.^{LXI} Este estudo incluiu probabilidades de transição de cada estadio de doença para morte não relacionada com doença hepática. Estas probabilidades anuais de mortalidade por causas não relacionadas com o VHC variaram de acordo com a idade do doente.

A duração do tratamento foi de 48 semanas nos doentes infetados com VHC-G1 e de 24 semanas para os doentes infetados com VHC-G2 ou G3. Foi avaliada a RVP, definida como uma diminuição, no mínimo, de 2 log na carga viral durante as primeiras 12 semanas de tratamento, apenas para os doentes com VHC-G1. Aqueles sem RVP descontinuaram o tratamento e foram classificados como não respondedores.

No modelo, a eficácia do tratamento foi obtida a partir de ensaios clínicos em larga escala (101)(115)(133)(148).

O consumo e custos anuais dos recursos diretos médicos relacionados com a infeção pelo VHC foram obtidos de um estudo anteriormente publicado (73). Uma vez que foram considerados os custos dos medicamentos prescritos para o sistema de saúde *Veterans Affairs*, estes assumiram valores mais baixos do que os considerados em estudos anteriores. Os custos de eventos adversos com medicamentos não foram incluídos nesta análise. Os custos foram ajustados para dólares americanos de 2005.^{LXII}

As utilidades para cada estadio de saúde foram obtidas diretamente de doentes com VHC, através de um estudo canadiano, previamente publicado, que usou técnicas de jogo-padrão^{LXIII} (131).

^{LXI} Ver APÊNDICE I

^{LXII} Ver APÊNDICE E

^{LXIII} Ver APÊNDICE J

Os resultados foram apresentados de forma independente para cada coorte, de 45 e de 55 anos de idade, por genótipo.^{LXIV} Ambos os regimes de PegIFN foram considerados tratamentos custo-efetivos para doentes com infeção pelo VHC, particularmente para os genótipos 2 e 3. No entanto, não foram observadas diferenças significativas nos custos ou AVAQs entre estes 2 regimes.

Os custos, utilidades e probabilidades de transição utilizados no modelo analítico foram estimados com intervalos de incerteza nas análises de sensibilidade, para testar a robustez dos resultados. Os valores de utilidade para RVS, cirrose compensada e infeção crónica pelo VHC foram as variáveis com maior influência.

Lidgren et al. (149) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar o impacto da evolução registada no tratamento da hepatite C crónica, sob uma perspetiva clínica e económica. Para o efeito, criaram uma árvore de decisão com modelos de Markov anexados. Foram avaliadas as seguintes estratégias: 1) nenhum tratamento; 2) IFN em monoterapia durante 48 semanas; 3) IFN + RBV durante 48 semanas; 4) IFN + RBV durante 24 semanas para VHC-G2 e G3 e 48 semanas para VHC-G1; 5) PegIFN + RBV durante 24 semanas para VHC-G2 e G3 e 48 semanas para VHC-G1; 6) PegIFN + RBV (baixa dosagem) durante 24 semanas para VHC-G2 e G3 e PegIFN + RBV durante 48 semanas para VHC-G1; 7) PegIFN (baixa dosagem) + RBV durante 24 semanas para VHC-G2 e G3 e PegIFN + RBV durante 48 semanas para VHC-G1; 8) PegIFN + RBV durante 14 semanas para VHC-G2 que atinjam resposta virológica rápida (RVR) (ARN-VHC negativo na semana 4), 24 semanas de tratamento para os restantes doentes VHC-G2. PegIFN + RBV durante 14 semanas para VHC-G3 com carga viral baixa (CVB) (<800,000 UI/mL) e RVR (<600 UI/mL semana 4), 24 semanas de tratamento para os restantes doentes VHC-G3. PegIFN + RBV durante 48 semanas para doentes VHC-G1; 9) igual à estratégia de tratamento 8) para VHC-G2 e G3. PegIFN + RBV durante 24 semanas para VHC-G1 com CVB (<600,000 UI/mL) e RVR (<50 UI/mL semana 4), 72 semanas para VHC-G1 com resposta virológica lenta (RVL) (>50 UI/mL semana 12) e 48 semanas de

^{LXIV} Ver APÊNDICE F

tratamento para os restantes doentes VHC-G1. Todas as estratégias de tratamento incluíram 24 semanas de seguimento.

Através do estudo de *Hollander et al.* (150), foram recolhidos dados demográficos, patológicos, custos diretos médicos e valores de utilidade de doentes suecos com hepatite C crónica. O doente de referência tinha 45 anos de idade, hepatite C crónica, sem cirrose descompensada ou CHC e sem coinfeções com VHB ou VIH.

O modelo começou na árvore de decisão, com a administração de tratamento aos doentes com hepatite C crónica. Os doentes que alcançaram uma RVS passaram para o modelo de Markov “Curado”. Os doentes restantes passaram para o modelo de Markov “Hepatite C Crónica”. Os doentes no grupo “nenhum tratamento” passaram diretamente para o modelo “Hepatite C Crónica”.

Os doentes que obtiveram uma RVS iniciaram o modelo “Curado” no estadio “saudável”, podendo permanecer nesse estadio ou fazer uma transição para o estadio “morte” em cada ciclo. A mortalidade específica por idade para a população geral sueca foi usada como a probabilidade de transição para o estadio morte. Os valores de utilidade do estadio saudável foram baseados em pesos de utilidade específicos por idade para a população.

Os doentes que não responderam ao tratamento continuaram com infeção, iniciando o modelo “Hepatite C Crónica” nos estadios F0-F4. As estimativas de progressão da hepatite C crónica foram obtidas a partir do estudo de *Poynard et al.* (151). Um estudo de longo prazo de *Fattovich et al.* (110) foi utilizado para estimar a progressão da doença em doentes com cirrose. O modelo utilizou ciclos anuais e uma taxa de atualização de 3%, tanto para os custos como para as consequências.

Para simplificar o modelo, várias premissas foram assumidas: 1) não foi considerada a resolução espontânea do VHC; 2) todas as respostas ao tratamento, ou a sua ausência, se basearam na resposta virológica; 3) uma RVS foi considerada uma cura; 4) os doentes progrediram, sequencialmente, através dos estadios de hepatite C crónica; 5) não houve progressão durante o tratamento e acompanhamento; 6) a progressão para CHC ocorreu apenas após o desenvolvimento de cirrose; 7) a incidência anual de CHC foi a mesma para

doentes com cirrose compensada e cirrose descompensada; 8) doentes com cirrose compensada desenvolveram cirrose descompensada ou CHC antes da morte por doença hepática e 9) o transplante hepático só foi considerado em doentes com cirrose descompensada.

Os dados relativos às RVS para as diferentes estratégias de tratamento foram obtidos de quatro estudos clínicos diferentes^{LXV} (89)(101)(115)(152).

Os dados sobre o uso de recursos ambulatoriais e seus custos para a população em estudo, provenientes do Departamento de Doenças Infeciosas, foram recolhidos a partir do sistema de contabilidade do Hospital Universitário *Karolinska, Huddinge*. Apenas os recursos utilizados 3 semanas antes do início do tratamento até o final do seguimento pós-tratamento foram incluídos no conjunto de dados. Os dados sobre os preços dos medicamentos foram recolhidos a partir do *National Medicine Information System (FASS)*.^{LXVI} Usando custos ambulatoriais e custos de medicamentos, foi calculado o custo total do tratamento por doente para as diferentes estratégias em análise. Os custos anuais para os diferentes estadios de saúde associados à hepatite C crónica foram baseados no artigo publicado por *Sennfalt et al.* (98); os únicos ajustes realizados foram nos estadios de cirrose compensada e descompensada, para melhor refletir os padrões de tratamento que se encontravam em vigor. Todos os custos neste estudo foram apresentados em SEK (coroa sueca) para o ano de 2004 (1€ = 9,1SEK). Os custos indiretos não foram incluídos na análise, por falta de dados fiáveis. A qualidade de vida relativa à hepatite C crónica foi medida através do preenchimento, pelos doentes, do questionário conhecido como “*Short-Form 36*” (SF-36). Os valores de utilidade dos outros estadios de doença incluídos no modelo foram obtidos a partir da literatura^{LXVII}(73)(81)(88).

^{LXV} Ver APÊNDICE D

^{LXVI} Ver APÊNDICE E

^{LXVII} Ver APÊNDICE J

Os autores concluíram que, embora os custos do tratamento da hepatite C tenham aumentado significativamente ao longo da última década, as melhorias introduzidas proporcionaram ao sistema de cuidados de saúde opções custo-efetivas.^{LXVIII} Os resultados foram insensíveis às variações nos custos e probabilidades de transição.

Gerken et al. (153), partindo de doentes com hepatite C crónica leve (METAVIR F1) e uma média de idades de 45 anos, realizaram um estudo comparando duas estratégias: 1) tratar, diretamente, os doentes e 2) monitorizar os doentes e tratá-los somente quando atingirem o estadio de hepatite C crónica moderada (METAVIR F2). Para os genótipos 1, 4, 5 e 6, o tratamento avaliado foi PegIFN α -2a (180 μ g 1x/semana) + RBV (1000-1200 mg/dia), durante 48 semanas. Após 12 semanas de tratamento, foi realizado um teste de RVP, sendo o tratamento interrompido caso a carga viral não se encontrasse reduzida em mais de 2 log. Na análise, a duração do tratamento considerada nestes casos foi de 16 semanas e não de 12, para ter em conta o tempo necessário para obter os resultados e tomar a decisão de parar a terapêutica. Para os genótipos 2 e 3, o tratamento considerado foi PegIFN α -2a (180 μ g 1x/semana) + RBV (800 mg/dia), durante 24 semanas. Para estes genótipos, não foi realizado nenhum teste de RVP.

Para os genótipos 1, 4, 5 e 6, as RVS e as RVP foram baseadas no estudo publicado por *Fried et al.* (115). Para os genótipos 2 e 3, as RVS foram obtidas do estudo concluído por *Annemans et al.* (não analisado nesta dissertação, pois apenas o *abstract* se encontra disponível para consulta) (154). Foi assumido que a RVS para doentes com hepatite C crónica leve foi a mesma que para aqueles com hepatite C crónica moderada. Os doentes com RVS (ARN-VHC negativo, comprovado por PCR, 24 semanas após a interrupção da terapêutica) foram considerados curados da doença.

O modelo desenvolvido por *Annemans et al.* (154) foi utilizado e adaptado para distinguir entre os vários estadios de hepatite C crónica, isto é, graus de fibrose.

^{LXVIII} Ver APÊNDICE F

As probabilidades de transição anuais entre os estadios de fibrose do modelo (F1-F2, F2-F3, F3-F4) foram obtidas do estudo de *Alberti et al.* (155). As outras probabilidades vieram do modelo desenvolvido por *Annemans et al.* (154), provenientes do estudo de *Younossi et al.* (88). A mortalidade por causas naturais também foi incluída no modelo, utilizando as taxas de mortalidade por idade (154).

Os valores de utilidade foram iguais aos utilizados por *Siebert et al.* (100). As estimativas de custos utilizadas resultaram do modelo de *Annemans et al.* (154), porque foram derivadas de um estudo belga (não analisado nesta dissertação, pois apenas o *abstract* se encontra disponível para consulta) (156). Quanto aos custos com a terapêutica, foram utilizados os preços públicos publicados pelo INAMI (*Institut national d'assurance maladie invalidité*) em Janeiro de 2006, IVA incluído e contribuição do doente deduzida.

A duração do estudo de *Annemans et al.* (154) foi de 25 anos. Dado que o modelo desenvolvido por *Gerken et al.* começou com doentes com hepatite C crónica leve, os autores entenderam que a evolução da doença foi mais lenta e o período considerado devia ser mais longo. Consequentemente, o horizonte temporal selecionado para este modelo foi de 30 anos. Os custos futuros foram atualizados a uma taxa de 3% e as utilidades futuras a uma taxa de 1,5%, conforme recomendado pelas orientações belgas em vigor no ano da análise.

Após 30 anos, 19% dos doentes com genótipos 1, 4, 5 e 6 não evoluíram para o estadio de hepatite C crónica moderada com a estratégia 2) e, portanto, não foram tratados. Apesar de a terapêutica ter sido mais cara quando os doentes foram tratados diretamente, estratégia 1), os custos de cuidados médicos, que não incluíram o custo terapêutico, foram reduzidos; mais pessoas foram curadas e o número de anos saudáveis foi mais elevado, resultando num RCUI de 23 046€/AVAQ.^{LXIX}

^{LXIX} Ver APÊNDICE F

Para os doentes com genótipo 2 ou 3, o RCUI foi de 4 631€/AVAQ, sendo, assim, melhor que o observado para os outros genótipos.^{LXX}

Desta forma, os resultados mostraram que o tratamento direto é custo-efetivo para todos os genótipos e, principalmente, para os genótipos 2 e 3. A análise de sensibilidade confirmou estes resultados e mostrou que apenas circunstâncias extremas relacionadas com os valores de utilidade para os genótipos 1, 4, 5 e 6 levaram a um RCUI inaceitável para a sociedade (>50 000€).

Nakamura et al. (157) realizaram ACU e ACE. Construíram um modelo de Markov e classificaram as estratégias de tratamento com PegIFN α -2b + RBV em cinco subgrupos, levando em consideração os genótipos virais, a carga viral e RVR (definida como ARN-VHC indetetável na semana 4).^{LXXI} A dose média de PegIFN α -2b considerada foi de 100 μ g/semana. A dose de RBV foi determinada de acordo com os genótipos; as doses médias de RBV consideradas para os doentes VHC-G1 e para os VHC-G2 e G3 foram de 1000 e 800 mg/dia, respetivamente. As seguintes premissas foram assumidas: os doentes pertencentes aos subgrupos A) e C) descontinuaram o tratamento quando tinham ARN-VHC detetável na semana 24; os doentes que recaíram após o tratamento ou descontinuaram o tratamento não foram tratados novamente (assumiu-se a sua progressão para estadios posteriores, tal como nos doentes não tratados, e não receberam nenhum benefício da terapia de combinação). No modelo de Markov, as simulações começaram com uma coorte hipotética de doentes definidos como: 45 anos de idade, sexo masculino, com hepatite C crónica e sem cirrose ou CHC. Esta coorte começou num estadio inicial de saúde (hepatite C crónica); podendo os doentes, de acordo com as probabilidades de transição em cada ciclo, permanecer no mesmo estadio ou passar para o próximo estadio. As probabilidades anuais de transição para estadios subsequentes foram retiradas, maioritariamente, da literatura^{LXXII} (110)(130)(120)(158–167).

^{LXX} Ver APÊNDICE F

^{LXXI} Ver APÊNDICE D

^{LXXII} Ver APÊNDICE H

As taxas de RVR, RVS e descontinuação utilizadas no modelo foram baseadas em três ensaios clínicos (101)(168)(169).

O custo anual estimado para cada estadio incluiu apenas os custos diretos de saúde. Os custos hospitalares foram derivados a partir dos dados reais de doentes com cirrose descompensada e CHC. Os custos ambulatoriais incluíram custos para visitas hospitalares, exames laboratoriais, ultrassonografia, radiografia e procedimentos médicos. Todos os custos foram convertidos em euros, utilizando as taxas de câmbio de 2006 reportadas pela Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE).^{LXXIII} As taxas de ascite (Asc), hemorragia por rotura de varizes (HVE) e encefalopatia hepática (EH), no estadio de cirrose descompensada, foram retiradas dos dois estudos prospetivos, sendo consideradas 76,0%, 18,5% e 5,5%, respetivamente (170)(171).

Os valores de utilidade, variando de 0 (morte) a 1 (saúde perfeita), foram obtidos de estudo previamente publicado^{LXXIV} (120).

Todos os custos e benefícios foram atualizados a uma taxa de 3%/ano.

Os autores concluíram que as estratégias de tratamento que consideraram a carga viral e a RVR para doentes com CVB infetados com VHC-G1 e aqueles infetados com VHC-G2 ou G3 foram custo-efetivas, em comparação com o protocolo padrão de tratamento.^{LXXV}

Grishchenko et al. (172) realizaram uma ACU comparando, para diferentes subgrupos de doentes, o regime PegIFN α + RBV *versus* nenhum tratamento antiviral, fornecidos na prática clínica de rotina.

A análise usou um modelo de Markov preenchido com dados - RVS, custos e probabilidades de transição - retirados de uma grande amostra representativa do Reino Unido - *Trent HCV database* (173).

^{LXXIII} Ver APÊNDICE E

^{LXXIV} Ver APÊNDICE J

^{LXXV} Ver APÊNDICE F

O grupo de tratamento incluiu todos os doentes naíves do *Trent HCV Cohort Study* que foram tratados com terapia combinada PegIFN α + RBV. Indivíduos com coinfeção VIH/VHC, hemofilia ou doença renal terminal foram excluídos. No total, 315 doentes foram incluídos na análise.

O regime de tratamento seguiu as diretrizes em vigor do *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE): os doentes foram tratados com PegIFN α -2a (180 mg/semana) + RBV ou PegIFN α -2b (1,5 mg/kg) + RBV. Os protocolos locais permitiram algum desvio desta orientação geral.

Foram definidos subgrupos de doentes com base: no genótipo do VHC (genótipo 1 *versus* genótipo não-1); fase de fibrose (definida de acordo com a escala de *Ishak*, em que 0-2 foi classificado como doença leve, 3-5 como doença moderada e 6 como cirrose); idade (30, 40 e 50 anos) e sexo. Este modelo assumiu os mesmos pressupostos metodológicos considerados num modelo previamente descrito (120).

Para cada subgrupo de doentes, o modelo seguiu as duas coortes hipotéticas através de vários estadios de saúde até a morte por doença hepática ou outras causas. Em cada ciclo anual, os doentes enfrentaram uma probabilidade de permanecer no mesmo estadio de saúde, passar para o estadio subsequente, ou morrer. A progressão da doença foi interrompida nos doentes que alcançaram o estadio de RVS. Após RVS, considerou-se que não houve possibilidade de reinfeção pelo VHC. Os doentes que não atingiram uma RVS assumiram as mesmas probabilidades de progressão que os casos não tratados.

As probabilidades de progressão de doença leve para cirrose foram estimadas através da análise de dados longitudinais, provenientes da *Trent HCV database*, tal como realizada por *Sweeting et al.* (174). As probabilidades de transição para as fases subsequentes foram obtidas do estudo de *Fattovich et al.* (110) e de um estudo de transplante hepático multicêntrico realizado no Reino Unido (123).

Foi considerada a perspetiva do serviço de saúde, sendo medidos os custos hospitalares e ambulatoriais diretamente atribuíveis ao VHC. Os custos dos fármacos foram retirados do

British National Formulary. Os principais resultados de custos foram convertidos em dólares norte-americanos e euros, usando a média anual das taxas de câmbio de 2007.

Os valores de utilidade para os doentes em cada estadio foram retirados de *Grieve et al.* (120) e *Longworth e Bryan* (175). Estes estudos utilizaram o questionário EQ-5D, numa escala de 0 (morte) a 1 (saúde perfeita).

Os custos e consequências futuras foram atualizados à taxa de 3,5%/ano.

Os resultados da ACU foram apresentados para doentes com 40 anos de idade.^{LXXVI}

O estudo concluiu que a combinação PegIFN α + RBV *versus* nenhum tratamento antiviral foi, em geral, custo-efetiva, quando fornecida num ambiente de prática clínica de rotina. As extensas análises de subgrupos mostraram que o tratamento antiviral proporcionou uma redução de custos para doentes genótipo não-1 e apresentou baixos custos por AVAQ para a maioria dos grupos genótipo 1. Verificou-se que a terapia antiviral foi menos custo-efetiva para doentes mais velhos (≥ 50 anos) com genótipo 1 e cirrose.

Para investigar a robustez dos resultados, foram realizadas análises de sensibilidade (alterações no valor de utilidade após RVS; período de monitorização após RVS; custos unitários; aumento das taxas de mortalidade por todas as causas em doentes com cirrose e redução da probabilidade de CHC para doentes que não alcançaram RVS). Para cada um dos subgrupos considerados, os resultados foram robustos a mudanças em 4 dos 5 principais pressupostos. O único parâmetro para o qual os resultados se mostraram sensíveis foi a probabilidade de progressão para CHC.

Saab et al. (176) utilizaram um modelo de Markov para avaliar a relação de custo-efetividade de quatro estratégias de tratamento em diferentes estadios de hepatite C crónica avançada. Todos os doentes da coorte ($n = 4000$), com 55 anos de idade e infetados com VHC-G1, entraram no modelo com diagnóstico de cirrose compensada, sendo divididos em quatro estratégias: 1) sem tratamento antiviral; 2) PegIFN + RBV iniciado em doentes com cirrose compensada; 3) PegIFN + RBV iniciado somente após o desenvolvimento de doença hepática

^{LXXVI} Ver APÊNDICE F

descompensada; 4) PegIFN + RBV iniciado somente após evidência histológica de desenvolvimento de fibrose avançada devido à reinfeção pelo VHC pós-transplante, com base num protocolo anual de biópsias de enxertos. Os doentes associados a estratégias de tratamento receberam a terapêutica antiviral apenas quando atingiram o estadio de história natural em que foram designados para serem tratados. De notar que, a cirrose descompensada foi definida como evidência clínica de ascite, encefalopatia hepática ou hemorragia de varizes; os doentes sem antecedentes dessas complicações e também sem CHC foram definidos como tendo cirrose compensada. A fibrose avançada, devida à reinfeção pelo VHC, foi definida histologicamente como uma pontuação METAVIR ≥ 2 .

No modelo, os doentes tiveram uma probabilidade anual de progredir para um estadio de doença mais avançado, com base em valores obtidos de uma extensa revisão da literatura publicada.^{LXXVII} No modelo, os doentes que atingiram RVS apresentaram taxas de progressão mais baixas para estadios de doença mais avançados.^{LXXVIII} A carga viral do VHC foi estimada 3 meses após tratamento, para avaliar se ocorreu RVP - definida como uma diminuição ≥ 2 log na carga viral em comparação com o seu valor basal.

As seguintes premissas foram incorporadas no modelo: 1) a repetição do transplante hepático não estava disponível; 2) os doentes que não alcançaram uma RVS tiveram um prognóstico semelhante ao daqueles que não receberam tratamento; 3) os doentes recetores de transplante hepático que alcançaram RVS apresentaram taxas de recorrência da doença e falência do enxerto inferiores às dos doentes submetidos a transplante sem RVS; 4) progressão de cirrose compensada para cirrose descompensada foi considerada irreversível; 5) o achado de fibrose por protocolo anual de biopsia pós-transplante correlacionou-se com um alto risco de agravamento da doença recorrente do enxerto e falência final do enxerto; 6) os doentes com CHC não candidatos a transplante viveram em média 1 ano; 7) os doentes que não alcançaram uma RVP interromperam a terapêutica e 8) os doentes entraram no

^{LXXVII} Ver APÊNDICE H

^{LXXVIII} Ver APÊNDICE I

estudo sem contraindicações à terapêutica, sendo considerados candidatos ao tratamento durante a totalidade do estudo, a menos que desenvolvessem CHC.

As estimativas de custo foram obtidas a partir de estudos publicados (taxas de reembolso do *Medicare* para 2009 e do *Red Book* 2009) (177). Os custos de administração dos medicamentos antivirais, fatores de crescimento, visitas clínicas mensais e testes laboratoriais durante o tratamento, foram calculados e ajustados para as taxas de interrupção prematura da terapêutica, devido a efeitos secundários ou ausência de RVP. No cenário pós-transplante, foram incluídos os custos de realização do protocolo anual de biópsias hepáticas e de gestão de complicações subsequentes, bem como os custos relativos à rejeição do enxerto durante o tratamento antiviral. As estimativas de custos foram convertidas para dólares americanos de 2009.^{LXXIX} O estudo foi realizado na perspetiva do terceiro pagador. As estimativas de qualidade de vida foram obtidas com médias ponderadas de estudos que usaram o questionário SF-36^{LXXX} (131)(178–181).

Os autores salientaram que este estudo fornece evidência farmacoeconómica que suporta que a administração antiviral durante o estadio de cirrose compensada é a estratégia mais custo-efetiva, no contexto de doença hepática avançada.^{LXXXI} O tratamento após o desenvolvimento de descompensação ou após transplante também revelou ser custo-efetivo, mas esses doentes obtiveram menos ganhos na sobrevida a um maior custo, em comparação com os doentes tratados durante a cirrose compensada. A análise de sensibilidade revelou que os resultados do modelo foram robustos, sendo apenas influenciados pelas variações nas taxas de falência do enxerto.

Iwasaki et al. (182) desenvolveram um modelo de Markov para avaliar a relação custo-utilidade de diferentes estratégias de tratamento para a hepatite C. Tendo o doente de referência as seguintes características: sexo masculino, 45 anos de idade, hepatite C crónica

^{LXXIX} Ver APÊNDICE E

^{LXXX} Ver APÊNDICE J

^{LXXXI} Ver APÊNDICE F

(presença de anticorpos anti-VHC e ARN-VHC e nível elevado de transaminases) sem cirrose ou CHC e VHC-G2.^{LXXXII}

Foi utilizada uma árvore de decisão, descrevendo as diferentes estratégias de tratamento e os seus resultados associados. Todos os ramos da árvore de decisão terminaram no processo de Markov, que acompanhou os doentes até à morte. O tempo foi representado por ciclos anuais, durante os quais os doentes podiam permanecer no mesmo estadio ou transitar para um estadio de saúde diferente.

As estratégias consideradas foram as seguintes: 1) IFN α -2b (3 MU, 3x/semana) em monoterapia; 2) IFN α -2b (3 MU, 3x/semana) + RBV (1000 mg/dia); 3) PegIFN α -2a (180 μ g/semana) + RBV (1000 mg/dia); 4) PegIFN α -2b (120 μ g/semana) + RBV (1000 mg/dia); 5) IFN alfacon-1 em monoterapia (9 μ g 3x/semana); 6) IFN alfacon-1 em monoterapia (12 μ g/dia durante 2 semanas seguido de 3x/semana); 7) IFN alfacon-1 em monoterapia (18 μ g/dia durante 2 semanas seguido por 3x/semana) e 8) nenhuma estratégia de tratamento. Para todas as estratégias a duração do tratamento foi de 24 semanas.

IFN alfacon-1 ou IFN *consensus* é uma molécula geneticamente modificada (produto recombinante não-natural), desenvolvida através de cópias de aminoácidos mais frequentemente observados em vários subtipos de IFN α naturais.

As RVS utilizadas pelos autores foram baseadas nos mais recentes ensaios clínicos publicados até à data do seu estudo (89)(148)(183).

As probabilidades de transição foram obtidas a partir de dados publicados^{LXXXIII} (73)(81)(88)(110)(112–114)(137)(184–187). Como os doentes com hepatite C crónica poderiam também morrer de outras causas, foram utilizadas as taxas de mortalidade por idade para a população geral, sendo os valores obtidos dos Estados Unidos e não do Japão, devido à indisponibilidade de dados, o que constituiu uma das limitações do estudo.

^{LXXXII} Ver APÊNDICE D

^{LXXXIII} Ver APÊNDICE H

Todos os custos foram calculados a partir da perspectiva do sistema de saúde. Os custos de assistência médica foram estimados a partir da literatura (73)(88) e os custos dos medicamentos foram estimados utilizando o preço médio da sua aquisição por grosso em 2006.^{LXXXIV} Os custos indiretos não foram estimados.

Os valores de utilidade foram retirados de dados publicados (94)(100)(131), sendo obtidos de doentes com hepatite C crónica em vários estadios de progressão da doença.^{LXXXV}

Custos e consequências foram atualizados a uma taxa anual de 3%.

As seguintes premissas foram incorporadas no modelo: 1) a progressão para CHC só ocorreu após o desenvolvimento de cirrose; 2) a incidência anual de CHC em doentes cirróticos foi a mesma para aqueles com cirrose compensada ou descompensada; 3) não houve progressão para cirrose durante a terapêutica ou o seguimento subsequente para os doentes que responderam; 4) uma RVS foi considerada uma cura; 5) o transplante hepático só foi realizado em doentes com cirrose descompensada; 6) doentes com cirrose compensada desenvolveram descompensação ou CHC antes da morte por doença hepática; 7) todas as respostas ao tratamento ou a sua ausência se basearam na resposta virológica; 8) os efeitos secundários dos diferentes regimes de tratamento foram considerados semelhantes, a estratégia de não tratamento não foi associada a qualquer efeito secundário e 9) não houve resolução espontânea do VHC.

O resultado da ACU revelou que todas as sete estratégias de tratamento farmacológico estudadas foram dominantes, em comparação com a estratégia sem terapêutica.^{LXXXVI} Quer o IFN alfacon-1 em monoterapia com altas doses de indução, quer PegIFN α -2b + RBV foram estratégias altamente custo-efetivas.

Para assegurar a robustez das suas conclusões, os autores realizaram análises de sensibilidade para todas as variáveis do modelo. Foram identificados dois parâmetros críticos:

^{LXXXIV} Ver APÊNDICE E

^{LXXXV} Ver APÊNDICE J

^{LXXXVI} Ver APÊNDICE F

a idade do doente e a taxa anual de progressão de hepatite C crónica para cirrose compensada. Assim, estimaram os RCU de todas as estratégias de tratamento, tanto nos valores mínimo como máximo destes dois parâmetros. Esses dados confirmaram, novamente, que o IFN alfacon-1 em monoterapia com altas doses de indução e o PegIFN α -2b + RBV foram estratégias custo-efetivas. Compararam, portanto, estas duas estratégias: o RCU aumentou com o aumento da idade do doente e com a diminuição da taxa anual de progressão de hepatite C crónica para cirrose compensada. O PegIFN α -2b + RBV foi custo-efetivo em comparação com IFN alfacon-1 em monoterapia com altas doses de indução, embora tenha sido menos custo-efetivo em doentes idosos. Perante estes resultados, os autores sugeriram que esta última estratégia é preferida para doentes idosos, acrescentando o facto de esta população ser difícil de tratar com terapia combinada com RBV.

Liu et al. (188) avaliaram a relação de custo-utilidade de estratégias definidas pelo uso da genotipagem da IL-28B e do tipo de tratamento: terapêutica padrão PegIFN + RBV ou terapêutica tripla PegIFN + RBV e um IP. Foram consideradas três estratégias: 1) tratamento com terapia padrão sem genotipagem da IL-28B; 2) tratamento com terapia tripla sem genotipagem da IL-28B e 3) terapêutica tripla guiada pela IL-28B, estratificando os doentes com genótipos CC para terapia padrão e aqueles com tipos não-CC para terapia tripla.

Os autores utilizaram um modelo de Markov da história natural do VHC semelhante a um modelo previamente publicado e empiricamente calibrado (104).

As coortes de doentes com monoinfeção crónica pelo VHC-G1, naïves ao tratamento, foram definidas pela idade (caso base, 50 anos); sexo; raça (caucasiana e negra); genótipo IL-28B (tipos CC e não-CC) e fase inicial de fibrose (classificação METAVIR F0, F1, F2, F3, ou F4). Como o estadio de fibrose de um doente nem sempre é conhecido, foram considerados dois grupos: aqueles com fibrose leve (F0 a F2) e aqueles com fibrose avançada (F2 a F4). O estadio F2 apareceu em ambos os grupos, devido à alta probabilidade de erros de

classificação dos métodos não invasivos. Na análise, estas duas coortes foram avaliadas separadamente.^{LXXXVII}

A progressão através dos estadios de fibrose foi caracterizada pela pontuação METAVIR, com possíveis transições ocorrendo a cada 12 semanas. As taxas de progressão da doença dependeram da idade e do sexo. Sem tratamento, a eliminação espontânea do vírus e o retorno ao estadio ARN-VHC negativo só foi possível a partir de F0. Uma proporção de doentes que começaram em F0 não progrediu para estadios mais graves de fibrose.

Os doentes iniciaram o tratamento no início do modelo. Os doentes que conseguiram alcançar RVS transitaram para estadios de saúde de recuperação estratificados pela gravidade da fibrose. Aqueles que não experimentaram nenhuma resposta, obtiveram uma resposta parcial (PAR) ou recaída (RR) retomaram a progressão da fibrose, após a falha do tratamento, porque não foi oferecido nenhum retratamento. Uma proporção de doentes com cirrose descompensada e CHC recebeu transplantes hepáticos. A morte podia ocorrer em qualquer estadio. As taxas de mortalidade em função do sexo, idade e raça por outras causas, diferentes da infeção pelo VHC, foram obtidas da literatura, apresentando os doentes com hepatite C crónica maiores riscos de morte por outras causas. Os doentes que atingiram RVS deixaram de ter elevado risco de morte por doença hepática, mas continuaram a estar em maior risco de morte por outras causas.

Quanto aos valores de RVS, para a terapêutica padrão foram utilizados dados do estudo IDEAL (189), para tratamentos que incluíram os inibidores da protease foram utilizados dados reportados a partir dos ensaios clínicos de fase III para o TVR e BOC (190)(191). Na análise do caso base, foi assumido que a adesão ao tratamento foi semelhante para a terapia padrão e para a terapia tripla.

Os valores da qualidade de vida específicos da idade foram obtidos a partir do *Medical Expenditure Panel Survey* (192)(193). As reduções da qualidade de vida associadas à infeção

^{LXXXVII} Ver APÊNDICE D

crónica pelo VHC foram estimadas combinando vários estudos publicados (120)(131)(194)(195).

Os custos de tratamento incluíram medicamentos e cuidados médicos. Os custos foram ajustados para dólares americanos de 2010.

A análise base considerou como IP o BOC.^{LXXXVIII} Os resultados foram sensíveis ao custo dos inibidores da protease e às taxas de adesão ao tratamento.

Cammà et al. (196) criaram um modelo de Markov para avaliar, em doentes caucasianos, sexo masculino, naïves ao tratamento, com 50 anos de idade, 70 kg de peso, VHC-G1 e METAVIR F2, a relação custo-efetividade e custo-utilidade da terapêutica tripla com PegIFN + RBV e BOC ou TVR e da terapêutica dupla PegIFN + RBV. As cinco estratégias de tratamento que incluíram IPs foram as seguintes: 1) terapêutica PegIFN + RBV + BOC guiada pela resposta (BOC-RGT - *boceprevir response-guided therapy*); 2) terapêutica PegIFN + RBV + BOC guiada pela IL28B (BOC-IL28B - *boceprevir IL28B genotype-guided strategy*); 3) terapêutica PegIFN + RBV + BOC guiada pela RVR (BOC-RVR - *boceprevir rapid virologic response (RVR)-guided strategy*); 4) terapêutica PegIFN + RBV + TVR guiada pela resposta (TVR-RGT - *telaprevir response-guided therapy*) e 5) terapêutica PegIFN + RBV + TVR guiada pela IL28B (TVR-IL28B - *telaprevir IL28B genotype-guided strategy*).

A estratégia BOC-RGT consistiu em 4 semanas de PegIFN α -2b + RBV, seguidas de 24 semanas de terapêutica tripla com BOC. Para os doentes com RVR prolongada, definida como ARN-VHC indetetável nas semanas de tratamento 8 a 24, os três fármacos foram interrompidos na semana 28. Para aqueles sem RVR prolongada, definida como ARN-VHC detetável na semana 4 mas indetetável na semana 24, a terapêutica tripla foi continuada por mais 8 semanas. A RVS de 67% associada a esta estratégia derivou do ensaio clínico SPRINT-2 (191).

Na estratégia BOC-IL28B, doentes com o genótipo IL28B CC foram tratados com terapêutica dupla durante 48 semanas. A RVS de 80% associada a este regime foi obtida de um estudo

^{LXXXVIII} Ver APÊNDICE F

de *Ge et al.* (197). Todos os doentes com os genótipos CT ou TT receberam BOC-RGT. A RVS de 62% associada a esta estratégia, neste subgrupo de doentes, foi obtida da análise do BOC pela FDA. Os 20% de doentes com genótipo IL28B CC tratados com terapêutica dupla e que não conseguiram obter RVS foram retratados com 4 semanas de terapêutica dupla, seguida por 44 semanas de terapêutica tripla com BOC, atingindo uma RVS de 66%, de acordo com o ensaio RESPOND-2 (198).

A estratégia BOC-RVR consistiu em 4 semanas de PegIFN α -2b + RBV. Após este período, os doentes que obtiveram RVR continuaram com este regime, alcançando, de acordo com a evidência disponível, uma RVS de 85% (199)(200). Os doentes que não atingiram RVR receberam BOC-RGT, alcançando uma RVS de 64,4%, segundo o ensaio SPRINT-2 (191). Os 15% de doentes com RVR tratados com terapêutica dupla e que não conseguiram obter RVS foram retratados com 4 semanas de terapêutica dupla, seguida por 44 semanas terapêutica tripla com BOC, atingindo uma RVS de 66%, de acordo com o ensaio RESPOND-2 (198).

Para a estratégia TVR-RGT, os autores utilizaram os dados do ensaio ADVANCE (190). O regime proposto para a terapêutica tripla com TVR consistiu na administração deste IP 3x/dia durante 12 semanas (T12) em combinação com PegIFN α -2a + RBV durante 24 semanas (T12/PR24) ou durante 48 semanas (T12/PR48), dependendo da resposta ao tratamento. Os doentes que obtiveram RVR prolongada, definida como ARN-VHC indetetável nas semanas 4 e 12, receberam o regime T12/PR24, enquanto que, os doentes que não conseguiram alcançar RVR prolongada receberam o regime T12/PR48. Caso o ARN-VHC fosse superior a 1000 UI/mL na semana 12, ou o declínio do ARN-VHC fosse inferior a 2 log na semana 12, os regimes seriam descontinuados. A RVS de 74,5% associada a esta estratégia foi obtida do ensaio ADVANCE (190).

Na estratégia TVR-IL28B, doentes com o genótipo IL28B CC foram tratados com terapêutica dupla durante 48 semanas. A RVS de 80% associada a este regime foi obtida de um estudo de *Ge et al.* (197). Todos os doentes com os genótipos CT ou TT receberam TVR-RGT. A RVS de 74,6% associada a esta estratégia, neste subgrupo de doentes, foi obtida das análises

de ensaios clínicos com TVR realizada pela FDA. Os 20% de doentes com genótipo IL28B CC tratados com terapêutica dupla e que não conseguiram obter RVS foram retratados com 12 semanas de terapêutica tripla com TVR, seguida por 36 semanas de terapêutica dupla, atingindo uma RVS de 66,2%, de acordo com o ensaio REALIZE (201).

Os autores assumiram que a RVS eliminou o risco de desenvolver doença hepática progressiva. Utilizaram o modelo para simular a história natural da hepatite C crónica, na proporção de doentes que não responderam a cada estratégia de tratamento, ao longo de um horizonte temporal de 20 anos. Apesar de nunca ter sido feita referência ao longo do texto, pela análise do modelo e das probabilidades de transição utilizadas, é possível verificar que os autores utilizaram o sistema de estadiamento Clínica de Cancro Hepático de Barcelona (BCLC - *Barcelona Clinic Liver Cancer*), dividindo os doentes com CHC nos estadios: CHC A; CHC B; CHC C e CHC D.

O custo médio anual por doente tratado foi calculado tendo em conta apenas os custos diretos médicos, de acordo com a perspetiva da análise. As estimativas dos custos diretos anuais para cada estadio de saúde incluíram a frequência e os custos das visitas de internamento e ambulatoriais, testes de diagnóstico e laboratoriais, medicamentos e procedimentos.

Para avaliar a qualidade de vida, um valor de utilidade específico, calculado por meio do HUI-Mark III, foi associado a cada estadio de saúde considerado no modelo.

As análises foram realizadas para um cenário de curto e longo prazo. No cenário de curto prazo, os RCEI entre as diferentes estratégias foram calculados dividindo a diferença dos custos de medicamentos (euros 2011) pela diferença das taxas de RVS. No cenário de longo prazo, os RCEI e os RCUI entre as diferentes estratégias foram calculados dividindo a diferença dos custos associados à progressão da doença (euros 2011) pela diferença dos AVs e AVAQs, respetivamente.^{LXXXIX} Os autores apresentaram resultados controversos, pois verifica-se que, para todas as estratégias, o número de AVAQs foi maior do que o número de AVs.

^{LXXXIX} Ver APÊNDICE F

As análises sugeriram que BOC-RVR foi dominante em comparação com as estratégias BOC-RGT e BOC-IL28B. Da mesma forma, a estratégia TVR-IL28B foi dominante em comparação com a estratégia TVR-RGT. O modelo foi altamente sensível ao genótipo IL28B CC, à probabilidade de RVR e RVS, bem como aos preços do BOC e TVR.

Gellad et al. (202) realizaram uma análise para avaliar a relação custo-utilidade de regimes de terapêutica antiviral mais curtos orientados por resposta virológica *versus* terapêutica de duração padrão (24 ou 48 semanas).

Foi utilizada uma árvore de decisão. No ramo correspondente à terapêutica de duração padrão, os doentes com VHC-G1 ou G4 receberam PegIFN α + RBV durante 48 semanas e os doentes com VHC-G2 ou G3 receberam a mesma terapêutica durante 24 semanas. O tratamento de doentes com VHC-G1 ou G4 foi interrompido na semana 12, em doentes que não obtiveram uma RVP (redução <2 log no ARN viral na semana 12). Os doentes com VHC-G2 ou G3 receberam 24 semanas de terapêutica, independentemente da cinética viral.

No ramo correspondente à terapia antiviral orientada por resposta virológica, a duração do regime variou com base no genótipo, carga viral inicial para doentes com VHC-G1 e RVR (ARN-VHC indetetável na semana 4). A duração do tratamento foi reduzida em 50% para doentes com VHC-G1 e baixa carga viral ($\leq 600,000$ UI/mL) e para doentes com VHC-G2, G3 ou G4 que tiveram RVR. Os doentes com VHC-G1 e CVE pararam o tratamento na semana 12 ou 24, perante resposta inadequada à terapia (não redução <2 log no ARN viral na semana 12 ou ARN viral detetável na semana 24). Os restantes doentes VHC-G1 sem RVR continuaram com o tratamento completo (48 semanas). Os doentes para os quais a terapia de duração reduzida falhou foram tratados, novamente, com a terapia de duração padrão (isto é, 24 ou 48 semanas), de acordo com o genótipo viral.

As probabilidades de resposta ao tratamento, utilizadas na árvore de decisão, foram retiradas da literatura (168)(189,203–205). Para a terapêutica orientada por resposta virológica, foi assumido que a probabilidade de RVS com o retratamento, após falha da terapia de duração reduzida, foi de 20%. Não foi assumido o benefício do tratamento para os doentes que recaíram, nem para aqueles em que o retratamento falhou.

A árvore de decisão proporcionou uma coorte hipotética de doentes em dois estadios de saúde, às 48 semanas, com base na resposta à terapêutica: RVS ou infeção crónica ativa pelo VHC, sendo esta última representativa de doentes que recaíram ou não responderam à terapêutica.

O modelo de Markov utilizado nesta análise foi baseado num modelo previamente publicado (73), que os autores reestruturaram e atualizaram para refletir as novas terapêuticas para a doença e suas complicações. Especificamente, adicionaram o transplante hepático como uma opção de tratamento para o CHC; adicionaram estadios de saúde para a fibrose hepática basal, a fim de melhor refletir a história natural da infeção pelo VHC, e atualizaram as probabilidades de transição para refletir a eficácia melhorada das terapêuticas atualmente disponíveis para encefalopatia, ascite, varizes e CHC.

A coorte consistiu em doentes com 40 anos de idade, naïves, com infeção crónica pelo VHC, dos quais 60% eram homens. A distribuição dos genótipos foi obtida a partir de dados baseados na população (206). O seguimento durou 60 anos ou até a morte. Os doentes não apresentaram contraindicações terapêuticas, nem nenhuma comorbilidade clinicamente significativa, incluindo outras infeções virais ou abuso de álcool.

Como o risco de complicações da doença hepática crónica depende do grau de fibrose, os doentes foram distribuídos por estadios de saúde de acordo com o sistema de classificação METAVIR (79). Foi ainda assumido que os doentes com cirrose compensada desenvolveram descompensação antes da morte por doença hepática. Em cada estadio de saúde, os doentes estavam em risco de morte não relacionada com doença hepática. Os autores modelaram esse risco usando taxas de mortalidade por idade e por sexo referentes aos EUA. Adicionalmente, as pessoas com doença hepática crónica estavam em risco de morte por doença hepática, uma vez ocorrida a descompensação. Os doentes com RVS estavam apenas em risco de morte não relacionada com doença hepática. Não foi considerada a resolução espontânea do VHC.

Na análise, foi assumido que os doentes desenvolveram apenas uma única complicação no curso da sua doença. Para atender ao facto de o risco de morte por complicações ser maior

no primeiro ano de descompensação, os autores criaram estadios de saúde adicionais para os doentes que sobreviveram ao primeiro ano de uma hemorragia por rotura de varizes e de encefalopatia hepática e para aqueles com ascite que se tornaram refratários à terapêutica. Os valores de utilidade foram obtidos a partir da literatura (131)(178,194,207). Os autores assumiram que todos os estadios de saúde descompensados no modelo tinham a mesma utilidade.^{XC} Assumiram ainda que os scores METAVIR F0 e F1 indicavam “hepatite leve”, F2 indicava “hepatite moderada” e F3 e F4 indicavam “cirrose compensada”.

Na análise, foram apenas considerados os custos diretos médicos. Os autores assumiram que o impacto da perda de produtividade foi refletido nas estimativas de utilidade. Todos os custos foram expressos em dólares americanos de 2010. Os custos associados a cada estadio de saúde do modelo foram gerados estimando a frequência anual de visitas clínicas, internamentos e procedimentos diagnósticos e terapêuticos associados. Os custos dos medicamentos foram baseados nos preços médios da aquisição por grosso, usando formulações genéricas quando disponíveis.^{XCI}

Foram feitas várias suposições sobre a terapêutica antiviral: 1) metade da população recebeu PegIFN α -2a e metade recebeu PegIFN α -2b; 2) todos os doentes receberam RBV, medicamento genérico, a um custo equivalente à média de 1000 e 1200 mg/dia; 3) quando a dosagem baseada no peso foi necessária para o PegIFN α -2b, os custos médios foram calculados em três grupos de peso (50 kg, 75 kg e 100 kg).

Os autores concluíram que os regimes de terapêutica antiviral mais curtos orientados por resposta virológica são suscetíveis de ser custo-efetivos para os doentes naíves com infeção crónica pelo VHC. Nas análises de sensibilidade, os resultados obtidos foram robustos às variações de custos, utilidades e estimativas da progressão da doença; revelaram-se apenas sensíveis a alterações na eficácia do tratamento.

^{XC} Ver APÊNDICE J

^{XCI} Ver APÊNDICE E

Elbasha et al. (208) utilizaram um modelo de Markov, com horizonte temporal até à morte, para avaliar a relação custo-utilidade das diferentes estratégias de tratamento delineadas pela EMA no resumo das características do medicamento (RCM ou SPC – *Summary of Product Characteristics*) do BOC em comparação com o regime PegIFN α + RBV. Assim, as estratégias terapêuticas baseadas em BOC diferiram de acordo com o facto de o doente ter sido ou não previamente tratado e apresentar ou não cirrose compensada.

Todos os *inputs* relacionados com o tratamento foram obtidos a partir dos ensaios clínicos SPRINT-2, RESPOND-2 e PROVIDE (191)(198)(209).

O modelo incluiu vinte perfis de doentes (cinco estádios de fibrose inicial, ambos os sexos e duas raças ou etnias). Assumiu-se como características da coorte de base aquelas representativas dos doentes considerados para terapia antiviral em Portugal: 70% sexo masculino; 98% raça não negra; média de idades de 36,7 anos. Devido à falta de dados fiáveis sobre o estadio basal de fibrose dos doentes portugueses, foram utilizados os dados do ensaio SPRINT-2 e RESPOND-2^{XCII} (191)(198).

Durante o tratamento, em cada ciclo semanal, os doentes podiam interromper a terapêutica - por razões médicas ou não médicas, por uma regra específica para a estratégia de tratamento - ou continuar o tratamento. Os doentes que descontinuaram o tratamento, ou apresentaram ARN-VHC detetável no final da terapêutica, retornaram aos seus estádios de saúde inicial. Os doentes que alcançaram ARN-VHC indetetável no final do tratamento foram seguidos durante 24 semanas. Mantendo os doentes ARN-VHC indetetável 24 semanas após o final do tratamento, considerou-se que atingiram RVS; nos casos em que tal não se verificou, os doentes retornaram aos estádios de saúde inicial. Assumiu-se que os doentes que iniciaram o tratamento sem cirrose e que obtiveram uma RVS não voltaram a sentir sintomas novamente. Doentes com cirrose que atingiram RVS continuaram a enfrentar algum risco de doença hepática.^{XCIII} Os doentes que retornaram aos seus estádios de saúde inicial e os

^{XCII} Ver APÊNDICE E

^{XCIII} Ver APÊNDICE I

doentes com cirrose que atingiram RVS entraram na fase de história natural do modelo. Contrariamente à fase de tratamento e seu respetivo *follow-up*, em que decisões e resultados requereram o uso de um ciclo semanal, a história natural do VHC em doentes curados ou não curados é caracterizada por uma progressão lenta e foi modelada usando um ciclo com a duração de 1 ano.

Os custos diretos anuais dos estadios de saúde, específicos para Portugal, foram estimados com base num painel de peritos nacionais, através do método Delphi, determinando a utilização dos recursos do estadio e multiplicando os resultados pelos custos unitários nacionais. O painel consistiu em oito clínicos portugueses, com vasta experiência no tratamento do VHC a nível nacional, representando o norte, centro e sul deste país. Todos os custos foram expressos em euros de 2010.

Os valores de utilidade para cada um dos estadios de saúde foram obtidos de um estudo canadiano, que aplicou o questionário EQ-5D a uma amostra de 193 doentes em ambulatório, em vários estadios de progressão da hepatite C crónica (131).

Os resultados agregados foram apresentados separadamente para doentes previamente não tratados e doentes previamente tratados.^{XCIV} Estes resultados foram calculados com base nos valores médios estimados para doentes não cirróticos e cirróticos de cada grupo. Os resultados foram também fornecidos separadamente por subgrupos de doentes.

Os resultados foram mais sensíveis a variações nas taxas de RVS, taxas de atualização e idade de tratamento.

Nesta análise, a adição de BOC ao regime PegIFN α + RBV reduziu o número de complicações hepáticas e óbitos por doença hepática, revelando-se custo-efetiva no tratamento de doentes previamente não tratados e tratados.

Ferrante et al. (210) desenvolveram um modelo de Markov para projetar *outcomes* clínicos e estimar os custos e os AVAQs associados às três estratégias de tratamento estudadas no SPRINT-2, em que PegIFN α + RBV foram administrados durante 4 semanas seguidos por: 1)

^{XCIV} Ver APÊNDICE F

Placebo + PegIFN α + RBV durante 44 semanas (PR48); 2) BOC + PegIFN α + RBV 24 semanas orientados por resposta (BOC/RGT) e 3) BOC + PegIFN α + RBV durante 44 semanas (BOC/PR48) (191).

Para a construção da estrutura do modelo, os autores referem ter-se baseado em outros modelos económicos publicados para a hepatite C (88)(100)(104)(116)(188)(211).

O modelo consistiu em duas fases: a primeira correspondente às estratégias de tratamento e respetivo período de seguimento e a segunda correspondente ao pós-tratamento, incluindo a história natural do VHC de doentes curados ou não curados.

Os doentes entraram no modelo com hepatite C crónica e imediatamente iniciaram a terapia antiviral. A fase de tratamento do modelo incluiu um ciclo de duração semanal, em que os doentes podiam parar a terapêutica mais cedo por razões como descontinuação devido a regras de tratamento, eventos adversos ou outras causas não médicas. Os doentes com ARN-VHC indetetável no final do tratamento foram seguidos durante 24 semanas. Os doentes com ARN-VHC indetetável após 24 semanas de seguimento obtiveram uma RVS. A recaída foi definida por ARN-VHC indetetável no final do tratamento, mas detetável após o período de seguimento de 24 semanas. No modelo, os doentes que experimentaram uma recaída retornaram aos estadios crónicos da infeção pelo VHC. Os doentes que não conseguiram passar uma regra de tratamento ou que apresentaram ARN-VHC detetável no final do tratamento falharam os objetivos da terapêutica e retornaram também aos estadios crónicos da infeção pelo VHC.

A segunda fase do modelo utilizou ciclos com um período de um ano e descreveu a evolução do doente após o tratamento. A gravidade da infeção crónica pelo VHC foi definida pelo grau de fibrose utilizando o sistema de classificação METAVIR.

Os doentes com infeção crónica leve ou moderada no início do estudo, descritos por uma pontuação de fibrose METAVIR de F0-F3, que obtiveram RVS foram considerados permanentemente curados. Os doentes com cirrose que atingiram uma RVS foram considerados parcialmente curados - contrariamente ao que foi considerado, por exemplo, no

modelo de *Liu et al.* (188), em que doentes com cirrose que alcançaram RVS foram assumidos como permanentemente curados.

Os doentes permanentemente curados foram considerados como não estando em risco de desenvolver mais complicações hepáticas relacionadas com VHC, nem reinfeção. Os doentes com cirrose no início do estudo continuaram a estar em risco de desenvolver estadios avançados de complicações hepáticas associadas à cirrose, mesmo que tenham atingido uma RVS; contudo, para doentes com cirrose que atingiram uma RVS a probabilidade de desenvolver estadios avançados de complicações hepáticas^{XCV} foi inferior à de doentes com cirrose não tratados.^{XCVI}

Os doentes que não conseguiram obter uma RVS retornaram aos seus estadios iniciais, ficaram em risco de desenvolver uma doença hepática grave e poderiam receber um transplante hepático na mesma taxa que os doentes que não receberam tratamento. O modelo simulou, assim, a história natural da infeção crónica pelo VHC. O modelo de doença progressiva assumiu que, durante um ciclo, uma pessoa com uma determinada pontuação de fibrose poderia permanecer nesse estadio ou progredir para o próximo nível de gravidade de fibrose. Na ausência de tratamento bem sucedido, não foi permitida a regressão para estadios de saúde menos graves ou a eliminação espontânea do vírus.

Os doentes que receberam um transplante hepático foram assumidos como não tendo qualquer risco de reativação e progressão para doença hepática.

O risco de mortalidade da população em geral foi aplicado a todos os estadios do modelo. Além disso, uma taxa adicional de mortalidade foi aplicada a doentes com cirrose descompensada, CHC, ou que receberam um transplante hepático.

No modelo, vinte coortes progrediram através de cada regime de tratamento. As coortes representaram todas as combinações possíveis de género, raça e pontuação de fibrose

^{XCV} Ver APÊNDICE I

^{XCVI} Ver APÊNDICE H

METAVIR ($2 \times 2 \times 5 = 20$). As características dos doentes das coortes e as características do tratamento foram obtidas a partir de SPRINT-2 (191).

As probabilidades de progressão utilizadas foram obtidas de várias publicações.

O modelo foi desenvolvido sob a perspetiva do terceiro pagador.

Todos os custos foram expressos em dólares americanos de 2010. Os custos dos medicamentos representaram a interrupção do tratamento, devido a regras de tratamento, eventos adversos ou outras razões não médicas. Os custos médios aplicados a cada estadio de saúde foram derivados de estudos publicados.

Os valores de utilidade foram estimados a partir de um estudo, previamente publicado, de doentes com hepatite C crónica (131) e ajustados à população dos EUA, utilizando pesos de utilidade específicos, de acordo com a idade e o género desta população em geral. Os autores assumiram que os doentes que não experimentaram efeitos secundários experimentaram o mesmo decréscimo na qualidade de vida, independentemente da sua estratégia de tratamento (PR48 *versus* BOC/RGT e BOC/PR48). Da mesma forma, assumiram que os doentes com anemia incidente experimentaram o mesmo decréscimo na qualidade de vida, independentemente da sua estratégia de tratamento. Utilizaram estimativas previamente publicadas para quantificar o impacto da terapia antiviral na qualidade de vida de doentes com hepatite C crónica (100).

Tanto o BOC/RGT, como o BOC/PR48 foram projetados como sendo custo-efetivos, do ponto de vista do terceiro pagador, em comparação com o tratamento PegIFN α + RBV.^{xcvii}

Cammà et al. (212) avaliaram a relação custo-efetividade e custo-utilidade da terapêutica tripla PegIFN + RBV com BOC ou TVR, em comparação com nenhum tratamento, em doentes com hepatite C crónica, previamente tratados com PegIFN + RBV.

A coorte hipotética foi constituída por doentes caucasianos do sexo masculino, infetados com VHC-G1, 50 anos de idade, 70 kg de peso corporal, que falharam o tratamento anterior com terapêutica dupla em METAVIR F2. Esta coorte representa o protótipo de doentes envolvidos

^{xcvii} Ver APÊNDICE F

nos ensaios RESPOND-2 e REALIZE, a partir dos quais foram obtidas as taxas de RVS (198)(201).

Os autores assumiram que a RVS eliminou o risco de desenvolver doença hepática progressiva. No entanto, em doentes com METAVIR F3-F4 consideraram um risco residual de CHC.

Foi utilizado um modelo Markov para simular a história natural da hepatite C crónica em doentes que recaíram (RR); responderam parcialmente (PAR) (queda do ARN-VHC >2 log na semana 12, mas sempre detetável) e ainda em respondedores nulos (RN) (queda do ARN-VHC <2 log na semana 12). As probabilidades de transição foram obtidas de estudos previamente publicados (213–218). Para estas análises, considerou-se que a história natural dos doentes com hepatite C crónica que falharam a terapêutica PegIFN + RBV foi a mesma dos doentes com hepatite C crónica naïves à terapia antiviral.

Para avaliar a qualidade de vida, um valor de utilidade específico, calculado por meio do HUI-Mark III, foi associado a cada estadio de saúde considerado no modelo (116).

Os custos foram expressos em euros, a valor de 2012, e apenas os custos diretos foram considerados, de acordo com a perspetiva do serviço nacional de saúde italiano. Custos e consequências foram atualizados a uma taxa de 3%/ano.

O RCEI e o RCUI foram calculados - comparando as diferentes estratégias *versus* a estratégia sem tratamento e comparando a estratégia de maior eficácia com a estratégia mais próxima não dominada - para doentes RR, PAR, RN, com pobre resposta ao tratamento (queda do ARN-VHC <1 log, após 4 semanas de PegIFN + RBV) e com boa resposta ao tratamento (queda do ARN-VHC >1 log, após 4 semanas de PegIFN + RBV).^{xcviii} Os resultados foram sensíveis à taxa de atualização anual, preços do BOC e TVR, variações da taxa RVS e probabilidade de transição de CHC para cirrose compensada.

Em conclusão, verificou-se que a terapêutica tripla, incluindo BOC e TVR, foi altamente custo-efetiva, quando comparada com nenhuma estratégia de tratamento, nos doentes RR e PAR.

^{xcviii} Ver APÊNDICE F

O TVR dominou BOC em doentes RR e foi custo-efetivo, em comparação com BOC, em doentes PAR. Nos doentes RN, verificou-se ser necessária uma avaliação cuidadosa da resposta após um período de *lead-in* de 4 semanas de PegIFN + RBV, para melhorar a relação custo-efetividade e a segurança.

Hagan et al. (219) desenvolveram um modelo de Markov para avaliar a relação custo-utilidade de combinações orais livres de IFN (regimes orais baseados apenas nos AADs) *versus* regimes baseados em IFN, projetando a progressão de uma coorte com 50 anos de idade; VHC-G1, G2 e G3; naïve ao tratamento. A distribuição inicial dos doentes pelos estadios de fibrose foi baseada numa metanálise de cento e onze estudos clínicos, incluindo mais de 33 000 indivíduos com hepatite C crónica nos estadios METAVIR F0-F4; esses dados foram ajustados a fim de incluir o estadio de cirrose descompensada (220)(221). Os doentes evoluíram para estadios posteriores de fibrose, CHC, transplante hepático e morte, com base nas probabilidades anuais de progressão da mesma metanálise e outras publicações.

Os valores de RVS foram obtidos a partir da literatura publicada, para os regimes baseados em IFN, e da opinião de peritos, para o tratamento de regimes orais livres de IFN (222)(223). Este modelo permitiu que as pessoas com cirrose descompensada fossem tratadas com terapêutica oral livre de IFN, mas não com regimes baseados em IFN.

Alcançada a RVS, a progressão da fibrose foi possível para os doentes nos estadios F3, F4 e cirrose descompensada. Os doentes no estadio F3 puderam progredir diretamente para cirrose descompensada ou CHC, sem passar pelo estadio F4. Além disso, os doentes que obtiveram RVS em F3, F4 ou cirrose descompensada puderam experimentar regressão da fibrose.

Não foi considerado retratamento dos doentes que descontinuaram ou falharam os objetivos da terapêutica.

Foi adotada a perspetiva da sociedade, sendo incluídos apenas os custos diretos.

Os custos de tratamento incluíram tanto o custo dos medicamentos como os custos dos cuidados médicos durante o tratamento, nomeadamente os eventos adversos. Os custos com cuidados médicos e os valores de utilidade associados a regimes orais livres de IFN foram

obtidos a partir de entrevistas com hepatologistas clínicos, uma vez que estes medicamentos ainda não haviam sido aprovados à data desta análise. A maioria dos custos e valores de utilidade associados ao tratamento com regimes baseados em IFN foram obtidos de dois estudos (188)(222). Os custos foram ajustados para dólares dos EUA 2012. Custos e AVAQs foram atualizados a uma taxa de 3%/ano.^{XCIX}

Com a aplicação dos parâmetros do caso base neste modelo, concluiu-se que o regime com terapêutica oral livre de IFN foi custo-efetivo, quando comparado com o regime baseado em IFN.

Blázquez-Pérez et al. (224) realizaram um estudo custo-utilidade, considerando doentes naíves com VHC-G1, a fim de comparar três opções de tratamento para cada um dos IPs. Para BOC: 1) PegIFN α -2b + RBV (terapêutica dupla); 2) PegIFN α -2b + RBV + BOC (terapêutica tripla com BOC) ou 3) PegIFN α -2b + RBV + BOC terapêutica guiada pela IL28B (BOC-IL28B). Para TVR: 1) PegIFN α -2a + RBV (terapêutica dupla); 2) PegIFN α -2a + RBV + TVR (terapêutica tripla com TVR) ou 3) PegIFN α -2a + RBV + TVR terapêutica guiada pela IL28B (TVR-IL28B).

A estratégia guiada pela IL28B consistiu em terapêutica dupla para doentes com genótipo IL28B CC e terapêutica tripla para doentes com genótipo IL28B CT e TT. Esta opção terapêutica foi analisada porque os doentes com o genótipo IL28B CC têm uma elevada probabilidade de responder à terapêutica dupla, evitando, assim, os efeitos secundários do IP e reduzindo os custos dos medicamentos. Desta forma, a terapia tripla foi limitada aos doentes com genótipos IL28B CT e TT, com menor probabilidade de responder à terapêutica dupla. Os resultados de eficácia do estudo SPRINT foram utilizados para comparação entre a terapêutica dupla e a terapêutica tripla com BOC (191). Os resultados de eficácia do estudo ADVANCE foram utilizados para comparação entre a terapêutica dupla e a terapêutica tripla com TVR (190).

^{XCIX} Ver APÊNDICE F

O modelo começou num estadio de hepatite leve ou moderada, onde foi possível ao doente ser ou não tratado com as diferentes terapêuticas antivirais. Na ausência de RVS, a doença seguiu um processo de evolução: hepatite moderada, cirrose, cirrose descompensada, CHC, transplante hepático e morte.

A coorte inicial foi definida de acordo com as características médias, sexo e idade, obtidas da população envolvida nos ensaios SPRINT e ADVANCE.

As probabilidades de transição foram obtidas a partir da literatura e da revisão por *Townsend et al.* (225). Dadas as rápidas mudanças que ocorrem durante os estadios avançados da doença hepática crónica, a duração do ciclo de Markov foi de um trimestre (3 meses), uma vez que, segundo os autores, um ciclo anual não reflete, adequadamente, as mudanças a que o doente está sujeito.

Os custos dos medicamentos foram obtidos a partir de um banco de dados, com base nos preços de retalho, incluindo o imposto sobre o valor acrescentado (IVA), estabelecido pelo ministério da saúde espanhol. Os custos relativos aos recursos de saúde foram obtidos dos hospitais do serviço de saúde do país Basco, em 2012.^c

Como os valores de utilidade para doentes espanhóis não estavam disponíveis, os autores utilizaram os obtidos por *Grieve et al.* (120), aplicando o EQ-5D e o método de equivalência temporal, para uma amostra de doentes com hepatite C no Reino Unido.

Os autores salientaram que o seu modelo adicionou alguns aspetos inovadores aos modelos mais utilizados na literatura. Por um lado, aplicaram um ciclo trimestral para melhorar a medição de episódios associados ao estadio de cirrose descompensada. Por outro lado, a sua simulação de cirrose descompensada foi baseada no estudo publicado por *Planas et al.* (226), em que os tipos e frequências de episódios foram descritos num elevado número de doentes com infeção pelo VHC, e que, como novidade, incluiu a infeção bacteriana como outro tipo de descompensação.

^c Ver APÊNDICE E

Chhatwal et al. (227) realizaram um estudo cujo principal objetivo foi avaliar a relação custo-utilidade dos regimes baseados em BOC - conforme estudado nos ensaios RESPOND-2 e PROVIDE - em comparação com PegIFN + RBV, em doentes com infeção crónica pelo VHC-G1, previamente tratados com PegIFN + RBV.

Desenvolveram um modelo de Markov para projetar a carga da doença, os custos e os AVAQs associados a PegIFN + RBV e às duas terapias baseadas em BOC - terapia guiada por resposta (BOC/RGT) e terapia de duração fixa por 48 semanas (BOC/PR48). Estimaram os *inputs* relacionados com o tratamento (eficácia, eventos adversos e descontinuações) através do ensaio clínico RESPOND-2 (198) e obtiveram as probabilidades de progressão da doença, os custos e os dados relativos à qualidade de vida através de estudos publicados.

As características dos doentes foram baseadas nos participantes envolvidos no ensaio RESPOND-2 (198). Cada coorte foi determinada pelos seguintes fatores de risco ou características demográficas: idade (média de idades), sexo (masculino/feminino) e pontuação de fibrose basal (F0-F4).

Os autores dividiram o modelo em duas partes: a primeira parte simulou as estratégias de tratamento e a segunda parte modelou a história natural da doença. O período de tratamento e *follow-up* foi modelado usando um ciclo semanal, para permitir descontinuações precoces, enquanto a história natural usou um ciclo com a duração de 1 ano.

Durante a fase de tratamento, os doentes entraram no modelo com hepatite C crónica e iniciaram a terapêutica com medicamentos antivirais: 1) PegIFN + RBV durante 48 semanas (PR48); 2) terapêutica orientada por resposta (RGT), começando com 4 semanas de PegIFN + RBV seguidas de BOC + PegIFN + RBV durante 32 semanas (BOC/RGT) - doentes com níveis indetetáveis de ARN-VHC nas semanas 8 e 12 concluíram a terapêutica na semana 36, enquanto aqueles com níveis detetáveis de ARN-VHC na semana 8 e indetetáveis na semana 12 receberam PegIFN + RBV por mais 12 semanas e 3) PegIFN + RBV durante 4 semanas seguido de BOC + PegIFN + RBV durante 44 semanas (BOC/PR48). Foi assumido que não houve progressão da doença enquanto os doentes estiveram em tratamento. Em cada ciclo, um doente podia descontinuar o tratamento - por razões médicas ou não médicas,

por não conseguir passar uma regra de tratamento - ou continuar o tratamento. Nas três estratégias, os doentes com níveis detetáveis de ARN-VHC na semana 12 interromperam a terapêutica e entraram em *follow-up*, independentemente dos seus níveis anteriores de ARN-VHC. No final do tratamento, os doentes que tiveram níveis detetáveis de ARN-VHC foram considerados como tendo falhado o tratamento e retornaram aos estadios de saúde crónicos. Os doentes que apresentaram níveis indetetáveis de ARN-VHC no final do tratamento foram seguidos durante 24 semanas. Após 24 semanas, se o doente ainda tivesse níveis de ARN-VHC indetetáveis havia obtido uma RVS; caso contrário, seria considerado como tendo uma recaída ao tratamento.

Como considerado em muitos modelos anteriores, foi assumido que todos os doentes continuaram a progredir quando não tratados. Não foram assumidos benefícios a longo prazo do tratamento para doentes que recaíram ou não responderam.

A segunda componente do modelo simulou a história natural da infeção crónica pelo VHC, sendo, como referido pelos autores, semelhante a outros modelos publicados da doença (73)(100)(104)(188). Na ausência de tratamento bem sucedido, a regressão para estadios de saúde menos graves não foi permitida. Após um tratamento bem sucedido, no entanto, uma pessoa podia alcançar RVS, sendo esta considerada uma cura da infeção pelo VHC em doentes sem cirrose. Assim, os autores assumiram que uma pessoa curada que iniciou o tratamento nos estadios de saúde F0 a F3 não voltou a ser sintomática novamente. No entanto, os doentes com cirrose continuaram a enfrentar algum risco de doença hepática (cirrose descompensada e CHC), mesmo que tivessem alcançado RVS. Para este propósito, eles estratificaram o estadio de RVS de acordo com a fase de fibrose basal apresentada pelo doente antes do tratamento ("RVS, F0-F3" e "RVS, F4").

Embora existam diferentes modos de descompensação (isto é, ascite, hemorragia por rotura de varizes e encefalopatia), os autores modelaram-nos como um estadio de saúde, em vez de diferentes estadios de saúde, porque esses modos de descompensação não são mutuamente exclusivos. Para considerar diferentes taxas de mortalidade associadas ao estadio de cirrose descompensada, durante o primeiro ano e em anos subsequentes, este foi

dividido em dois estadios: “cirrose descompensada (1º ano)” e “cirrose descompensada (>1 ano)”.

Foram utilizadas as taxas de progressão dos estadios de fibrose de *Thein et al.* (220). Foi estimada a probabilidade de avançar de cirrose para cirrose descompensada, a partir de uma análise conjunta de cinco estudos (110)(162)(170)(217)(228), e de cirrose para CHC, a partir de uma análise conjunta de nove estudos (107)(110)(137)(162)(170)(217)(228–230). A probabilidade de desenvolver CHC, a partir de cirrose descompensada, e a mortalidade anual associada à cirrose descompensada foram estimadas a partir de um estudo de *Planas et al.* (226). A mortalidade associada a transplante hepático foi estimada a partir de um estudo não específico para doentes com VHC (231). Os autores usaram a abordagem de *Bennett et al.* (73) e os dados disponíveis mais recentes para estimarem a probabilidade anual de um doente com cirrose descompensada receber um transplante hepático. Defenderam que a sua estimativa (2,3%) foi inferior à de *Bennett et al.* (3,1%), principalmente, por causa de um aumento substancial da prevalência de cirrose descompensada desde então. A probabilidade anual de um doente com CHC receber um transplante hepático foi estimada a partir de um estudo de *Lang et al.* (232).

O modelo foi desenvolvido sob a perspetiva do terceiro pagador. Não foram incluídos custos indiretos no modelo. Os custos anuais dos estadios de saúde foram estimados a partir de um estudo de *McAdam-Marx et al.* (233). Esse estudo forneceu apenas o custo combinado associado aos estadios de saúde F0 a F3. Para estimar o custo associado a cada estadio de fibrose, foi utilizada a proporção do custo gasto em cada estadio de saúde - leve (F0, F1); moderado (F2); grave (F3) - de outro estudo (234). Os custos totais do tratamento, para doentes submetidos a terapêutica antiviral, foram baseados nos custos semanais dos medicamentos e nos custos de monitorização.

Todos os valores de utilidade associados ao tratamento e aos estadios de saúde foram estimados a partir de estudos publicados anteriormente (100)(131), que usaram o questionário EQ-5D, sendo ajustados à população dos EUA (235). O valor de utilidade associado aos doentes que alcançaram RVS foi considerado equivalente ao da população em geral (131).

Custos e consequências foram atualizados a uma taxa de 3%/ano.

Barros et al. (236) realizaram uma análise com o objetivo de comparar os custos e resultados clínicos obtidos com PegIFN α -2a + RBV *versus* PegIFN α -2b + RBV, num esquema terapêutico de 24 e 48 semanas para os doentes com hepatite C crónica infetados pelo VHC-G2/3 e G1, respetivamente.

Os autores desenvolveram um modelo de Markov, com oito estadios clínicos mutuamente exclusivos, simulando a progressão de uma coorte de doentes com as seguintes características: 45 anos de idade; hepatite C crónica, anticorpos anti-VHC ou ARN-VHC positivo.

Foi conduzida uma revisão de literatura clínica e farmacoeconómica, com o objetivo de identificar estudos que reportassem probabilidades de eventos clínicos relevantes para o modelo (73)(81)(110–114)(137)(187)(237). Todos os doentes tiveram o seu risco de morte ajustado pela tabela de vida do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, que fornece taxas de mortalidade para a população brasileira.

Para obter a eficácia (RVS) das estratégias em análise, os autores realizaram uma revisão sistemática seguida de uma meta-análise de sete ensaios randomizados controlados, que compararam PegIFN α -2a *versus* PegIFN α -2b, ambos com RBV, em doentes naïves ou não respondedores a outras terapêuticas e não coinfetados com VIH (189)(238–243).

A avaliação foi feita a partir da perspetiva do sistema público de saúde do Brasil (SUS - Sistema Único de Saúde).

Os custos associados aos estadios de Markov procuraram refletir a prática médica local, sendo a utilização dos recursos anuais determinada por um painel Delphi. A fonte usada para o cálculo de custos foi a lista de procedimentos de reembolso do governo. Os custos de aquisição de medicamentos foram obtidos no Diário Oficial da União e no Banco de Preços em Saúde (fonte oficial do governo). A administração de PegIFN α -2a consistiu em 180 μ g/semana, enquanto a de PegIFN α -2b foi baseada no peso do doente (1,5 μ g/kg/semana). Assumiu-se um peso médio de 70 kg (o que significa 105 μ g de PegIFN α -2b). Para a RBV foi

recomendada a administração de 15 mg/kg/dia. Os custos foram apresentados em reais brasileiros de 2011.^{CI}

Dados relevantes sobre os valores de qualidade de vida foram extraídos da literatura internacional, devido à falta de dados locais^{CII} (137)(244)(245).

Os resultados da análise mostraram que o PegIFN α -2a foi dominante, em comparação com o PegIFN α -2b, para os doentes com VHC-G1, bem como para os doentes com VHC-G2/3.^{CIII}

Os resultados da análise de sensibilidade também revelaram que o PegIFN α -2a foi uma terapêutica dominante em todos os cenários considerados. Para o VHC-G2/3, as variáveis com maior impacto foram o peso do doente, RVS e valores de utilidade. Para o VHC-G1, as variáveis com maior impacto foram o peso do doente, valores de utilidade e o custo de aquisição do PegIFN α -2b.

Turnes et al. (246) realizaram uma análise farmacoeconómica do tratamento de doentes com hepatite C crónica com PegIFN α -2a (180 μ g/semana) + RBV (800-1200 mg/dia) *versus* PegIFN α -2b (1,5 μ g/kg/semana) + RBV (800-1400 mg/dia), sob a perspetiva do sistema nacional de saúde espanhol. Devido à sua relevância clínica, foram estabelecidos dois objetivos secundários adicionais: estimar a relação custo-efetividade do tratamento antiviral em dois subgrupos de doentes (VHC-G1/4 e G2/3).

Os autores utilizaram um modelo Markov previamente publicado (81)(116).

As probabilidades anuais de progressão foram obtidas a partir de estudos, previamente publicados, sobre a história natural da doença^{CIV} (73)(81)(110–112)(114)(137)(187)(237).

Foi considerada uma coorte hipotética de doentes naïves espanhóis, com 48 anos de idade no início do tratamento, de ambos os sexos, monoinfetados com VHC-G1 a G4. No modelo, considerou-se que os genótipos 1 e 4 correspondiam a 78% dos doentes infectados e que os

^{CI} Ver APÊNDICE E

^{CII} Ver APÊNDICE J

^{CIII} Ver APÊNDICE F

^{CIV} Ver APÊNDICE H

genótipos 2 e 3 representavam os restantes 22%, de acordo com a distribuição observada no estudo de *Sánchez-Tapias et al.* (247).

Os valores de RVS foram obtidos através de uma metanálise independente de ensaios comparativos randomizados de PegIFN α -2a e PegIFN α -2b, ambos combinados com RBV (248). A principal conclusão foi que o PegIFN α -2a foi associado a uma maior probabilidade de obtenção de RVS. Esta diferença, a favor do PegIFN α -2a, permaneceu nas análises de subgrupos para os genótipos 1/4 e 2/3.^{CV}

As utilidades dos estadios de Markov foram obtidas a partir do estudo de *Kim et al.* (81) e as correspondentes ao estadio de RVS, em diferentes idades, foram obtidas utilizando o instrumento EQ-5D^{CVI} (131).

Foram apenas considerados os custos diretos: os relacionados com a terapia antiviral e os decorrentes da hepatite C crónica e suas complicações. O custo dos fármacos antivirais foi estimado considerando as doses dos PegIFN α e da RBV, recomendadas no RCM de cada fármaco, bem como a duração do tratamento (48 semanas para os genótipos 1 e 4 e 24 semanas para os genótipos 2 e 3) e o preço à saída da fábrica dos medicamentos.

Os custos unitários da hepatite C crónica e suas complicações foram obtidos de dois estudos espanhóis (102)(249) e de uma base de dados espanhola de custos de saúde (250). Os custos dos recursos de saúde utilizados no modelo foram apresentados em euros, 2010.

De acordo com o presente modelo, o tratamento de doentes com hepatite C crónica com PegIFN α -2a é custo-efetivo quando comparado com PegIFN α -2b, ambos combinados com RBV.^{CVII}

As variáveis do modelo foram submetidas a análises de sensibilidade determinística e probabilística, confirmando sempre as conclusões da análise do caso base.

^{CV} Ver APÊNDICE D

^{CVI} Ver APÊNDICE J

^{CVII} Ver APÊNDICE F

Cure et al. (251) avaliaram a relação custo-utilidade do regime PegIFN α -2a + RBV + TVR em comparação com PegIFN α + RBV e com PegIFN α -2b + RBV + BOC.^{CVIII}

Os doentes entraram no modelo de Markov nos estadios de saúde “fibrose leve” (definida como METAVIR F0-F1), “fibrose moderada” (definida como METAVIR F2) ou “cirrose compensada” (definida como METAVIR F3-F4) e receberam tratamento com umas das três estratégias em análise.

Os doentes sem sucesso terapêutico permaneceram no seu estadio de saúde original por um período de tempo, ou progrediram para estadios mais avançados de doença hepática, como cirrose, cirrose descompensada e/ou CHC. Os doentes com doença hepática avançada (cirrose descompensada ou CHC) foram considerados potenciais candidatos para transplante hepático.

Cada coorte foi definida pela média de idades aquando do tratamento (30 anos: 15,2%; 40 anos: 24,2% e 50 anos: 60,6%) e pelo estadio de fibrose. A separação entre fibrose leve, fibrose moderada e cirrose baseou-se em dados do estudo ADVANCE (190).

Para os estadios iniciais da doença, os autores assumiram que a progressão estava correlacionada com o envelhecimento e usaram probabilidades de transição dependentes da idade^{CIX} (252).

Os dados relativos à eficácia dos regimes terapêuticos foram obtidos da análise de oito estudos (189–191)(239)(240)(253–255).

Os valores de utilidade atribuídos durante o período de tratamento foram obtidos do ensaio ADVANCE (190), os valores associadas aos estadios de saúde foram os mesmos usados por *Hartwell et al.* (252).^{CX}

^{CVIII} Ver APÊNDICE D

^{CIX} Ver APÊNDICE H

^{CX} Ver APÊNDICE J

Com base nos pressupostos assumidos, os resultados demonstraram que PegIFN α -2a + RBV + TVR foi a opção preferida, em comparação com PegIFN α + RBV e com PegIFN α -2b + RBV + BOC.

Younossi et al. (256) realizaram uma análise com o objetivo de determinar a relação custo-utilidade de um regime terapêutico com IFN (PegINF + RBV + AAD) *versus* um regime terapêutico isento de IFN (IFN-free), para doentes infetados com VHC-G1. Para ambos os regimes, os autores consideraram duas estratégias diferentes, baseadas no estadio da doença hepática. Uma das estratégias consistiu em tratar todos os doentes sem considerar o estadio da doença (*treat all*). A outra estratégia consistiu em estabelecer primeiro o estadio e, em seguida, tratar apenas os doentes com fibrose F2-F4 (*staging-guided*). Os doentes com fibrose leve (F0-F1) foram seguidos a cada 5 anos, até os 70 anos de idade, sendo tratados em caso de evolução para os estadios F2-F4. Na análise principal, o AAD considerado foi o TVR.

No caso base, foi considerado um doente com 50 anos de idade, infetado com VHC-G1, que não havia sido previamente tratado e sem contra-indicações para uma terapêutica baseada em IFN.

As probabilidades de transição foram obtidas de mais de doze fontes literárias.^{CXI}

O custo anual dos estadios cirrose descompensada, CHC e transplante hepático foram retirados do estudo de *McAdam-Marx et al.* (233). Para os custos com medicamentos, os autores tentaram representar o preço real pago pelas farmácias.

O custo da terapêutica oral não estava disponível, uma vez que esses tratamentos, à data da análise, ainda não se encontravam aprovados. O custo da terapêutica oral foi calibrado, de modo que o seu custo médio total fosse igual ao custo médio total da terapêutica tripla, apesar da menor duração da terapêutica oral. Todos os custos foram expressos em dólares dos EUA de 2012.

^{CXI} Ver APÊNDICE H

Os valores de utilidade foram retirados da literatura (131)(194)(195)(207)(257). O valor de utilidade referente ao tratamento com agentes orais era desconhecido. No entanto, os autores assumiram que esse tratamento foi melhor tolerado do que aquele baseado em IFN.^{CXII}

A análise revelou que a estratégia de “*Oral-treat all*” foi a estratégia com melhor relação custo-utilidade.^{CXIII} Esta estratégia resultou em menos casos de cirrose, doença hepática descompensada, CHC e transplante hepático, podendo estes dados, segundo os autores, estar relacionados com um menor atraso no tratamento da coorte.

Cure et al. (258) avaliaram a relação custo-utilidade do regime PegIFN α -2a + RBV + TVR em comparação com PegIFN α -2a + RBV e com PegIFN α -2b + RBV + BOC, em doentes VHC-G1 tendo como experiência terapêutica prévia PegIFN α + RBV.

Os doentes entraram no modelo de Markov nos estadios de saúde “fibrose leve” (definida como METAVIR F0-F1), “fibrose moderada” (definida como METAVIR F2) ou “cirrose compensada” (definida como METAVIR F3-F4) e receberam tratamento com uma das três estratégias em análise.

Foi assumido que os doentes que obtiveram RVS alcançaram a *clearance* do VHC, enquanto os doentes sem sucesso terapêutico permaneceram no seu estadio de saúde original por um período de tempo, ou progrediram para estadios mais avançados de doença hepática, como cirrose descompensada e/ou CHC. Os doentes com doença hepática avançada (cirrose descompensada ou CHC) foram considerados potenciais candidatos para transplante hepático.

Em comparação com doentes naïves, os doentes com experiência terapêutica prévia poderiam progredir mais rapidamente de um estadio de saúde para outro, sendo esperado que eles tivessem doença mais grave devido ao facto de, após o fracasso do tratamento inicial com PegIFN α + RBV, ter decorrido mais tempo para a sua progressão. No entanto, a falta de dados na literatura impediu o uso de probabilidades de transição específicas para esta

^{CXII} Ver APÊNDICE J

^{CXIII} Ver APÊNDICE F

população de doentes. As probabilidades de transição foram retiradas de artigos publicados e avaliações económicas anteriores (172)(252).

Foi considerado que, para doentes com cirrose, o risco de desenvolver CHC foi o mesmo depois de atingir RVS, devido ao dano irreversível no fígado. Todos os estadios de saúde apresentaram risco de morte (mortalidade geral dependente da idade e mortalidade específica associada ao estadio de fibrose/doença).

O modelo seguiu as coortes de doentes dos ensaios RESPOND-2 e REALIZE (198)(201). Os doentes que entram no modelo foram estratificados em três subgrupos, dependendo do histórico de tratamento: 1) recaída (53,5%) - ARN-VHC indetetável no final da terapêutica anterior, sem subsequente RVS; 2) resposta parcial (19,1%) - redução no ARN-VHC em, pelo menos, 2 log na semana 12 da terapêutica anterior, mas sem obtenção de níveis ARN-VHC indetetáveis durante o tratamento e 3) resposta nula (27,4%) - ARN-VHC não foi reduzido em, pelo menos, 2 log na semana 12 do tratamento anterior.

Os custos de monitorização associados a cada regime de tratamento foram retirados de um relatório de avaliação anterior (259). Os custos dos estadios de saúde foram também retirados de avaliações económicas anteriores e atualizados para valores de 2009/2010 (172)(252). Os custos de medicamentos foram obtidos do *British National Formulary*, 2011.

Os valores de utilidade atribuídos durante o período de tratamento foram obtidos com base no ensaio REALIZE (201), os valores associadas aos estadios de saúde foram os mesmos usados por *Hartwell et al.* (252).^{CXIV}

Este modelo, à semelhança da maioria dos modelos analisados, não considerou a poupança de custos com a redução da incidência, prevalência e transmissão da doença.

Os resultados revelaram que PegIFN α -2a + RBV + TVR foi custo-efetivo, em comparação com PegIFN α -2a + RBV, independentemente da resposta dos doentes ao tratamento anterior. O estudo também revelou que a relação custo-utilidade de PegIFN α -2a + RBV + TVR *versus* PegIFN α -2b + RBV + BOC se mostrou dependente da população a ser tratada: PegIFN α -2a

^{CXIV} Ver APÊNDICE J

+ RBV + TVR foi estratégia dominante em doentes com recaída anterior, mas menos oneroso e eficaz em doentes com resposta parcial prévia. Em doentes com resposta anterior nula, a relação custo-utilidade PegIFN α -2a + RBV + TVR *versus* PegIFN α -2b + RBV + BOC não pôde ser avaliada, devido à falta de dados clínicos, no momento da análise, para o BOC nesta população.

Petta et al. (260) realizaram uma análise com o objetivo de determinar a relação custo-efetividade e custo-utilidade do regime terapêutico triplo baseado em SOF em comparação com os regimes terapêuticos triplos baseados em TVR e BOC, em diferentes subgrupos de doentes com VHC-G1, previamente não tratados e diferenciados de acordo com o genótipo IL28B, gravidade da fibrose hepática e subtipo G1.

Foi considerada uma coorte hipotética de doentes caucasianos do sexo masculino, 50 anos de idade, com um peso corporal de 70 kg. Os doentes foram discriminados de acordo com a presença/ausência de cirrose, a presença/ausência do genótipo IL28B CC e o subtipo G1a/G1b. O caso base representou o protótipo de doentes envolvidos nos ensaios clínicos NEUTRINO (261), ADVANCE (190) e SPRINT2 (191), onde foram recolhidos os dados para análise.

Os autores assumiram que a RVS eliminou o risco de desenvolver doença hepática progressiva em doentes com hepatite C crónica. No entanto, em doentes com cirrose foi considerado um risco residual de CHC.

Os estadios de saúde foram assumidos como mutuamente exclusivos, ou seja, um doente só podia experimentar um estadio de saúde num determinado momento.

As probabilidades de transição foram retiradas de estudos publicados anteriormente (214–218).

Os custos do PegIFN α -2a, PegIFN α -2b, RBV, BOC, TVR e epoetina (EPO) corresponderam ao preço à saída da fábrica.^{CXV} À data da análise, o SOF aguardava autorização da FDA e da EMA e, portanto, os autores assumiram que o seu preço seria de 3 500€ por semana.

^{CXV} Ver APÊNDICE E

Apenas os custos diretos foram considerados, de acordo com a perspetiva do serviço nacional de saúde italiano. Todos os custos foram expressos em euros de 2013.

Os autores concluíram que, em doentes com iguais características às da coorte considerada, o regime terapêutico triplo baseado em SOF pode ser uma alternativa custo-efetiva aos IPs de primeira geração.^{CXVI}

Brogan et al. (262) desenvolveram um modelo de análise de decisão, contemplando a fase de tratamento e pós-tratamento, para avaliar a relação custo-efetividade do regime terapêutico PegIFN α -2a + RBV + TVR *versus* PegIFN α -2a + RBV.

A população analisada compreendeu quatro subgrupos: doentes naïves ao tratamento e doentes com recaída, resposta parcial ou resposta nula à terapêutica anterior com PegIFN α + RBV.

Os doentes entraram no modelo no início do tratamento. A fase de tratamento acompanhou os doentes por 72 semanas. Os doentes no braço PegIFN α -2a + RBV receberam 48 semanas de tratamento. Os doentes no braço PegIFN α -2a + RBV + TVR receberam 12 semanas de PegIFN α -2a + RBV + TVR, seguidas de PegIFN α -2a + RBV até à semana 24 ou 48. Os doentes com recaída anterior e os doentes naïves ao tratamento que alcançaram eRVR (*extended Rapid Virologic Response*), definida como ARN-VHC indetetável na semana 4 e na semana 12, receberam PegIFN α -2a + RBV até à semana 24. Os doentes com recaída anterior e os doentes naïves ao tratamento que não alcançaram eRVR, bem como todos os doentes com resposta parcial e com resposta nula à terapêutica anterior, receberam PegIFN α -2a + RBV até à semana 48. Em todos os braços, a duração da terapêutica foi sujeita a regras de tratamento e a RVS foi avaliada 24 semanas após a conclusão do regime. O tratamento subsequente para aqueles que não alcançaram RVS não foi considerado no modelo.

Após a conclusão do tratamento, e de acordo com os resultados obtidos, os doentes entraram na fase pós-tratamento do modelo, no ramo RVS ou no ramo sem RVS.

^{CXVI} Ver APÊNDICE F

As características da população modelada foram assumidas como equivalentes às dos doentes envolvidos nos ensaios ADVANCE (190) e REALIZE (201).

As taxas de RVS foram estratificadas pelo nível de fibrose basal (METAVIR) e obtidas dos ensaios ADVANCE (190) e REALIZE (201).^{CXVII}

As probabilidades anuais de transição foram derivadas de modelos económicos e estudos epidemiológicos de progressão da doença com e sem tratamento (73)(120)(176)(263).

Em qualquer ciclo anual, os doentes no estadio de saúde CHC, cirrose descompensada e transplante hepático estavam em risco de morte por causas relacionadas ao VHC. As probabilidades anuais de morte por outras causas, que podiam ocorrer em qualquer estadio de saúde, foram baseadas em dados de mortalidade da população geral dos EUA, em função da idade e do sexo.

Os custos do tratamento com TVR, PegIFN α -2a e RBV foram calculados utilizando os custos unitários dos fármacos, a dosagem indicada e os regimes observados nos ensaios ADVANCE (190) e REALIZE (201). Os custos anuais pós-tratamento foram derivados de análises retrospectivas (233)(264).

Todos os custos foram apresentados em dólares dos EUA de 2012, exceto os custos dos medicamentos que foram reportados em dólares dos EUA de 2013.

Para a fase de tratamento, os valores médios de utilidade, por tratamento e subgrupo de doentes, foram calculados com base nos dados de resposta do EQ-5D administrado nos ensaios ADVANCE (190) e REALIZE (201). Na fase de pós-tratamento, os valores de utilidade dos estadios de saúde foram obtidos de uma revisão sistemática (178).

Os resultados do modelo demonstraram que PegIFN α -2a + RBV + TVR foi dominante em doentes com recaída à terapêutica anterior (PegIFN α + RBV) e custo-efetivo em todos os outros subgrupos de doentes, atendendo ao limiar de *willingness-to-pay* (vontade para pagar) comumente citado nos EUA.^{CXVIII}

^{CXVII} Ver APÊNDICE D

^{CXVIII} Ver APÊNDICE F

Hagan et al. (265) realizaram uma análise tendo como principal objetivo determinar a relação custo-utilidade do regime SOF + RBV *versus* SOF + SMV.

A coorte do modelo refletiu quer doentes naïves ao tratamento, quer doentes já sujeitos a tratamento, com exceção daqueles que falharam o tratamento anterior com TVR/BOC, pois podiam possuir variantes do VHC resistentes aos IPs, incluindo SMV.

Foi assumido que 90% dos doentes que falharam o tratamento inicial (SOF + RBV 24 semanas ou SOF + SMV 12 semanas) foram retratados com terapia de resgate: SOF + LDV por 24 semanas. Os doentes que falharam o retratamento continuaram a progredir através da história natural da doença. Alcançada a RVS, a progressão da fibrose foi possível para os doentes nos estadios F3 e F4. Os doentes no estadio F3 puderam progredir diretamente para cirrose descompensada ou CHC, sem passar pelo estadio F4. Além disso, os doentes que obtiveram RVS em METAVIR F3 ou F4 puderam experimentar regressão da fibrose.

Este modelo não considerou a possibilidade de reinfeção após RVS.

A morte foi possível em qualquer estadio do modelo.

Os valores de utilidade associados a tratamentos sem IFN, à data da análise, ainda não tinham sido publicados, por causa do curto período de tempo desde a sua aprovação pela FDA. Para esses parâmetros, os autores utilizaram os valores gerados num estudo de custo-efetividade, baseado no parecer de especialistas (219). Como essas estimativas se referiam a um regime oral que incluiu RBV, os autores, na presente análise, aumentaram ligeiramente os valores atribuídos aos regimes SOF + SMV e SOF + LDV, para refletir uma redução nos efeitos adversos devido à ausência de RBV em ambos os regimes.^{CXIX}

As estratégias de tratamento SOF + RBV e SOF + SMV incluíram os custos de *screening* da infeção pelo VHC, uma nova visita ao doente, teste de genótipos e o teste não invasivo para definir o estadio de fibrose. A monitorização médica foi incluída nos custos associados a todos

^{CXIX} Ver APÊNDICE J

os regimes de tratamento. O modelo também incluiu o custo dos efeitos adversos associados ao tratamento. Os custos foram ajustados para dólares dos EUA de 2013.^{CXX}

A maioria dos custos médicos e valores de utilidade foram baseados em dois estudos de custo-efetividade, que forneceram revisões abrangentes desses parâmetros a partir de uma variedade de fontes publicadas (188)(222).

Custos e consequências foram atualizados a uma taxa de 3%/ano.

No cenário base, SOF + SMV dominou SOF + RBV.^{CXXI}

Cortesi et al. (266) avaliaram a relação custo-efetividade e custo-utilidade das terapêuticas triplas PegIFN α + RBV + BOC e PegIFN α + RBV + TVR, em doentes naïves infectados pelo VHC-G1, de acordo com diferentes estratégias de seleção de doentes. Foram consideradas três estratégias de seleção baseadas no estadió de fibrose METAVIR: 1) tratar todos os doentes com fibrose F1-F4; 2) tratar apenas doentes com F2-F4 e 3) tratar apenas doentes com F3-F4. Para cada estratégia, foram aplicadas terapêuticas com TVR guiadas pela IL-28B e com BOC guiadas pela RVR.

O modelo comparou o impacto de estratégias mais restritas (por exemplo, F3-F4), e os efeitos da espera vigilante, com o impacto de estratégias mais abrangentes, que assumiram o tratamento de todos os doentes em qualquer estadió de fibrose (F1-F4).

O modelo de Markov utilizado avaliou os custos e os resultados usando um horizonte temporal até à morte, em alinhamento com a perspetiva do sistema nacional de saúde italiano. Como, à data do estudo, os regimes terapêuticos para VHC registavam mudanças e um tratamento promissor livre de IFN estaria, em breve, disponível, a análise foi também realizada num cenário alternativo, usando como horizonte temporal 5 anos.

As características da coorte foram baseadas num estudo observacional prospetivo italiano (267).

^{CXX} Ver APÊNDICE E

^{CXXI} Ver APÊNDICE F

As probabilidades de transição foram estimadas (220)(226)(267)(268). A partir do estadio de saúde RVS, a única transição permitida foi a morte por causas não relacionadas com o VHC, com exceção dos doentes no estadio “RVS, F4” que permaneceram em risco de cirrose e CHC. A transição de cirrose descompensada e CHC para transplante hepático foi assumida no modelo apenas para indivíduos com idade igual ou inferior a 65 anos, conforme recomendado pelas *guidelines* italianas.

Quando possível, utilizaram as estimativas de eficácia associadas a doentes caucasianos, para serem mais específicas ao contexto europeu, com base em dados reportados em ensaios clínicos de fase III (190)(191)(198)(201) e numa meta-análise (269).

Os valores de utilidade associados a cada estadio de saúde foram obtidos da literatura^{CXXII} (188)(270).

O custo anual médio por doente foi avaliado para cada estadio (271)(272).

Na análise do caso base (horizonte temporal até à morte), os resultados mostraram que as estratégias de seleção F1-F4 e F2-F4 obtiveram resultados superiores a F3-F4, em termos de AVAQs e AVs, mas revelaram-se mais dispendiosas.^{CXXIII}

Petta et al. (273) avaliaram a relação custo-efetividade e custo-utilidade da terapêutica tripla PegIFN α + RBV + BOC em comparação com a terapia dupla PegIFN α + RBV, em doentes naïves ao tratamento, com hepatite C crónica, VHC-G1.

Os autores obtiveram trinta e dois perfis clínicos diferentes, considerando os seguintes parâmetros como preditores independentes da RVS para a terapêutica tripla: estadio de fibrose F0-F3, carga viral baixa, VHC-G1b, ausência de obesidade e queda do ARN-VHC >1 log após o período de *lead-in*.

A coorte hipotética representou o protótipo de doentes incluídos nos ensaios SPRINT 2 (191) e IDEAL (189), nos quais foram recolhidos os dados de eficácia para esta análise.

^{CXXII} Ver APÊNDICE J

^{CXXIII} Ver APÊNDICE F

Os autores assumiram que a RVS eliminou o risco de desenvolver doença hepática progressiva em doentes com hepatite C crónica. No entanto, em doentes com cirrose consideraram um risco residual de CHC.

Os estadios de saúde foram assumidos como mutuamente exclusivos, ou seja, um doente só podia experimentar um estadio de saúde num determinado momento. As probabilidades de transição foram obtidas de estudos previamente publicados (214–218). Os doentes nos estadios de hepatite C crónica e cirrose podiam morrer por doença hepática ou por outras causas, enquanto os doentes em outros estadios morriam apenas por causas hepáticas.

Para avaliar a qualidade de vida, um valor de utilidade específico, calculado através do questionário HUI-Mark III, foi associado a cada estadio de saúde considerado no modelo^{CXXIV} (116).

A relação custo-efetividade e custo-utilidade da terapêutica tripla PegIFN α + RBV + BOC variou amplamente, de acordo com diferentes perfis baseados nos parâmetros preditores de RVS, permitindo a otimização e personalização deste regime.^{CXXV}

Vellopoulou et al. (274) avaliaram a relação custo-utilidade e custo-efetividade do regime terapêutico PegIFN + RBV + TVR *versus* PegIFN + RBV e PegIFN + RBV + BOC, em adultos com hepatite C crónica, naïves ao tratamento e com experiência terapêutica anterior.

Utilizaram um modelo inicialmente desenvolvido por *Bennett et al.* (73).

Os doentes entraram no modelo no estadio de doença leve, moderada ou cirrose compensada.

Foi assumido que os doentes nos estadios de doença leve e moderada que alcançaram RVS não evoluíram para um estadio de doença mais grave. Por sua vez, os doentes com cirrose que alcançaram RVS puderam ainda progredir para CHC e/ou transplante hepático, mas não para cirrose descompensada. Os doentes que não alcançaram RVS progrediram de doença

^{CXXIV} Ver APÊNDICE J

^{CXXV} Ver APÊNDICE F

leve para doença moderada e de doença moderada para cirrose compensada, de acordo com a evolução natural do VHC.

Uma vez que a taxa de prevalência do VHC aumenta com a idade, foram identificadas, para os doentes naïves ao tratamento, três faixas etárias a incluir no modelo, usando as taxas de prevalência do ensaio ADVANCE (190). A coorte de doentes já submetidos a terapêutica entrou no modelo aos 50 anos de idade e foi estratificada de acordo com a resposta ao tratamento anterior: doentes com recaída, resposta parcial ou resposta nula, usando as taxas de prevalência do ensaio REALIZE (201). As regras de interrupção do tratamento foram também provenientes destes ensaios clínicos.

As principais fontes de dados para a obtenção das probabilidades de transição, descrevendo a evolução natural da infeção, de acordo com as faixas etárias e a gravidade da doença, foram os relatórios do NICE (172)(259). A probabilidade de ocorrência de transplante hepático foi baseada numa publicação holandesa (275).

A percentagem de doentes do sexo masculino e feminino foi baseada nos ensaios clínicos realizados com TVR. Assim, em doentes naïves ao tratamento considerou-se 59% de homens (ADVANCE) e em doentes expostos a tratamento anterior considerou-se 68% de homens (REALIZE).

Custos, diretos e indiretos, e valores de utilidade foram obtidos a partir de um estudo transversal holandês (276).

Os custos dos estadios de saúde incorporaram o custo da medicação, o custo dos testes e exames médicos e os custos de monitorização.^{CXXVI}

O regime PegIFN + RBV + TVR *versus* PegIFN + RBV revelou-se custo-efetivo em doentes naïves e dominante em doentes expostos a tratamento anterior. Em ambos os grupos de doentes, o regime PegIFN + RBV + TVR foi uma alternativa dominante, mais efetiva e menos onerosa que o regime PegIFN + RBV + BOC.

^{CXXVI} Ver APÊNDICE E

Warren et al. (277) avaliaram a relação custo-efetividade e custo-utilidade do regime PegIFN + RBV + TVR *versus* PegIFN + RBV, em adultos com hepatite C crónica naíves ao tratamento e em doentes que já haviam recebido e falhado os objetivos terapêuticos do regime PegIFN + RBV.

As taxas de RVS e a duração média de ambos os regimes de tratamento foram baseadas nos ensaios clínicos realizados com TVR, ADVANCE (190) e REALIZE (201), sendo, contudo, modificadas, a fim de considerar as diferenças nas regras de prescrição entre os ensaios e a prática clínica australiana.

O modelo possuiu dois componentes. O primeiro ano do modelo (em que os doentes receberam tratamento antiviral) foi modelado como uma árvore de decisão, baseada nos ensaios clínicos. Após tratamento antiviral, no estadio de fibrose leve (sem fibrose ou fibrose mínima), moderada (fibrose portal ou em ponte) ou grave (cirrose compensada), os doentes atingiram, ou não, RVS. No segundo ano, dependendo do *status* (RVS alcançada ou não) após o tratamento, os doentes entraram no modelo de Markov, usado para simular a história natural da infeção pelo VHC ao longo de um horizonte temporal de 60 anos.

A pedido do *Australian Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*, o modelo assumiu que 1,8% dos doentes que alcançaram RVS foram reinfectados com VHC, após 2 anos. Os indivíduos reinfectados retornaram ao estadio de fibrose que ocupavam antes de alcançar a sua RVS (fibrose leve, moderada ou cirrose compensada), experimentando o mesmo grau de progressão da doença do que aqueles que não alcançaram RVS, uma vez que o retratamento não foi considerado.

A população de doentes naíves ao tratamento foi baseada no ensaio ADVANCE (190). A população de doentes que já haviam recebido tratamento foi baseada no ensaio REALIZE (201).^{CXXVII}

As probabilidades de transição, sempre que possível, foram retiradas de fontes específicas da Austrália - dados do *Australian Kirby Institute*.

^{CXXVII} Ver APÊNDICE D

O modelo assumiu que os doentes com cirrose que alcançaram RVS após tratamento puderam experimentar progressão para CHC, mas não para o estadio de cirrose descompensada.

Os valores de utilidade para o primeiro ano do modelo (em que os doentes receberam tratamento antiviral) foram, diretamente, retirados dos dados do questionário EQ-5D, aplicado nos ensaios ADVANCE e REALIZE (190)(201). Os valores de utilidade para estadios de saúde foram retirados de *Wright et al.* (123), sendo estes também obtidos através do questionário EQ-5D.

O modelo de Markov demonstrou que o regime PegIFN + RBV + TVR foi custo-efetivo quando comparado com PegIFN + RBV, em doentes com infeção crónica pelo VHC-G1 previamente não tratados (naïves) e previamente tratados com PegIFN + RBV.^{CXXVIII}

San Miguel et al. (278) estimaram a relação custo-utilidade de regimes terapêuticos baseados em SOF, aprovados no RCM (279), *versus* o *standard of care* (SoC), para diferentes populações de doentes (doentes VHC-G1, G2 e G3 naïves ao tratamento e doentes VHC-G2 e G3 já sujeitos a terapêutica prévia).^{CXXIX}

Com base em diferentes ensaios clínicos (48)(115)(261)(280–286), e de acordo com o RCM (279), as estimativas de eficácia basearam-se na RVS 12 semanas após a conclusão do tratamento.

As probabilidades de transição, amplamente utilizadas em modelos anteriores, foram obtidas a partir da literatura (73)(105)(110)(196)(212)(225–227)(287–289).

Os custos dos medicamentos foram estimados com base nos esquemas terapêuticos incluídos nos ensaios clínicos e no RCM. A ausência de regras de interrupção da terapêutica, em contraste com os ensaios clínicos do BOC e TVR, simplificou as estimativas de custo médio das opções terapêuticas. Os custos relativos aos recursos de saúde foram obtidos dos hospitais do serviço de saúde do país Basco, em 2013.

^{CXXVIII} Ver APÊNDICE F

^{CXXIX} Ver APÊNDICE D

Como os valores de utilidade para doentes espanhóis não estavam disponíveis, os autores utilizaram os dados obtidos através da aplicação do EQ-5D e do método de equivalência temporal a uma amostra de doentes com hepatite C no Reino Unido^{CXXX} (120)(224)(251)(258). As estimativas RCUI variaram, de acordo com a população analisada e a opção terapêutica considerada.

Iannazzo et al. (290) realizaram uma análise de custo-efetividade avaliando a adoção de terapêutica personalizada em doentes naíves com hepatite C crónica, VHC-G1, METAVIR F0-F2, com base num modelo bio-matemático (estratégia guiada pelo modelo - GM) e na RVR (estratégia guiada pela *guideline* - GG).

A fim de identificar doentes com elevada probabilidade de obtenção de RVS, quando tratados com a terapêutica dupla PegIFN + RBV, os autores defenderam a aplicação de um modelo bio-matemático da dinâmica viral, em alternativa à utilização da RVR.

A RVR foi definida como ARN-VHC indetetável na semana 4, enquanto que, o teste do modelo foi definido por um limiar de células infetadas e viriões livres, calculado por um declínio nos níveis de ALT e ARN-VHC na semana 4.

O modelo analítico foi desenhado com base numa árvore de decisão, para o período de tratamento inicial (28-96 semanas), seguida de um modelo de Markov, para simular o percurso dos doentes até à morte.

Na árvore de decisão, todos os doentes receberam PegIFN + RBV durante 4 semanas, sendo, depois, testados através da RVR (estratégia GG) ou do modelo bio-matemático (estratégia GM).

Nos doentes que obtiveram RVR ou um teste do modelo positivo, simulou-se a continuação da terapêutica dupla PegIFN + RBV por mais 44 semanas. Destes, os que não atingiram RVS foram tratados de acordo com o seu estadio de fibrose: nos doentes com METAVIR F0 e F1 não houve retratamento, enquanto que, nos doentes com METAVIR F2 ocorreu retratamento com a terapêutica tripla BOC ou TVR com PegIFN e RBV, de acordo com protocolos

^{CXXX} Ver APÊNDICE J

específicos derivados do estudo RESPOND-2 (198) e do estudo REALIZE (201), respetivamente.

Nos doentes que não atingiram RVR ou não tiveram um teste do modelo positivo, simulou-se a troca para terapêutica tripla com BOC ou TVR com PegIFN e RBV, de acordo com o protocolo do estudo SPRINT-2 (191) e ADVANCE (190).

Em geral, a duração da primeira parte da simulação, definida pela árvore de decisão, foi de 28, 48, 52 ou 96 semanas, dependendo do padrão de tratamento específico. Os autores assumiram que, dado o curto período de tempo do módulo da árvore de decisão, o nível de fibrose não se alterou nos doentes simulados durante esta primeira fase.

De acordo com os dados observados no estudo de validação do modelo bio-matemático, este não foi satisfatoriamente aplicável a 9,9% dos doentes observados. Assim, ao avaliar as estratégias GM, os autores assumiram que estas foram aplicadas em 90,1% da coorte, enquanto 9,9% usou estratégias GG.

Os valores de utilidade dos estadios de saúde foram derivados do estudo de *Sullivan et al.* (116).

Uma vez que a análise foi realizada sob a perspetiva do sistema nacional de saúde italiano, apenas os custos diretos médicos foram considerados: custos com medicamentos, custos relacionados com os testes das estratégias (na semana 4) e custos para gerir o curso da doença a longo prazo.

No total, quatro estratégias foram comparadas: GG-BOC, GG-TRV, GM-BOC e GM-TRV. Ao comparar as estratégias GG e GM, quer com BOC ou TRV, a primeira foi dominante.^{CXXXI} As análises de sensibilidade comprovaram a robustez da conclusão, sob uma ampla gama de variações dos parâmetros considerados.

Younossi et al. (291) realizaram uma avaliação farmacoeconómica para estimar a relação custo-efetividade e custo-utilidade do regime LDV/SOF, incluindo como terapêuticas comparativas: SOF + PegIFN + RBV por 12 semanas; SMV por 12 semanas + PegIFN + RBV

^{CXXXI} Ver APÊNDICE F

por 24 semanas; SOF + SMV por 12 ou 24 semanas (12 semanas para doentes sem cirrose e 24 semanas para doentes com cirrose); SOF + RBV durante 24 semanas; BOC + PegIFN + RBV - RGT. Uma opção sem tratamento foi também incluída.

De acordo com a aprovação pela FDA, doentes naïves sem cirrose receberam ou LDV/SOF por 8 semanas (aqueles com carga viral <6 milhões de UI/mL, sendo 60% dos doentes do caso base) ou LDV/SOF por 12 semanas (aqueles com carga viral >6 milhões de UI/mL, sendo 40% dos doentes), enquanto doentes com experiência terapêutica prévia receberam ou LDV/SOF por 12 semanas (doentes sem cirrose) ou LDV/SOF por 24 semanas (doentes com cirrose).

Na análise, foram considerados doentes monoinfetados pelo VHC-G1, com diferentes níveis de experiência de tratamento - doentes naïves e com experiência terapêutica prévia - e com diferentes níveis de cirrose - doentes sem cirrose (METAVIR F0-F3) e com cirrose compensada (METAVIR F4). As características dos doentes modelados foram baseadas nas características da população envolvida nos ensaios clínicos LDV/SOF e na literatura publicada relacionada (292–294).

Os doentes foram estratificados por sub-genótipo (1a ou 1b), estadió de fibrose, nível de experiência de tratamento - doentes naïves ou com experiência terapêutica prévia - e ainda estratificados por: recaída à terapêutica anterior (PegIFN + RBV ou PegIFN + RBV + IP); resposta nula à terapêutica anterior (PegIFN + RBV ou PegIFN + RBV + IP); ou resposta parcial à terapêutica anterior (PegIFN + RBV ou PegIFN + RBV + IP). A resposta nula foi definida quando o ARN-VHC não foi reduzido em, pelo menos, 2 log na semana 12 do tratamento, em comparação com o nível basal. A resposta parcial foi definida quando os níveis de ARN-VHC foram reduzidos em, pelo menos, 2 log na semana 12 do tratamento, mas foram detetáveis na semana 24.

O modelo utilizou *inputs* clínicos para a eficácia do tratamento, a sua duração e respetivos eventos adversos, recorrendo aos dados de ensaios clínicos e literatura publicada para os regimes LDV/SOF (292–294) e para os regimes de comparação: SOF + PegIFN + RBV

(295)(296); SMV + PeglFN + RBV (297–300); SOF + SMV (51); SOF + RBV (301–303); BOC + PeglFN + RBV (191)(198)(304)(305).

As principais medidas de eficácia no modelo foram as taxas de RVS - avaliadas 12 semanas após a conclusão do tratamento em todos os regimes. A taxa RVS para a estratégia sem tratamento foi assumida como zero.

As probabilidades de transição anuais foram retiradas da literatura publicada (220)(306)(307). Após a conclusão do tratamento, para os doentes que foram tratados em METAVIR F0-F2 e que alcançaram RVS foi assumida a manutenção de RVS e a não progressão da doença até à sua morte. Os doentes com METAVIR F3 ou F4, no início do tratamento, e que alcançaram RVS puderam experimentar progressão adicional da doença, embora a uma taxa reduzida em comparação com aqueles que não alcançaram RVS. Os doentes que alcançaram RVS em METAVIR F3 puderam avançar para CHC, mas não para cirrose descompensada. Por sua vez, os doentes que obtiveram RVS em METAVIR F4 puderam avançar para CHC, bem como para cirrose descompensada. Além disso, os doentes que obtiveram RVS em METAVIR F3 ou F4 puderam experimentar regressão da fibrose; as probabilidades foram derivadas de estudos que documentam a regressão da fibrose em doentes pós-RVS.^{CXXXII} Os doentes que não alcançaram RVS foram assumidos como progredindo no curso natural da doença, como se não tivessem sido submetidos a tratamento.

Em contraste com os *inputs* clínicos, os custos foram obtidos a partir de dados retrospectivos da vida real ou de fontes de custo acessíveis publicamente. No modelo, foram incluídos quatro tipos de custo relacionados com VHC: custos de aquisição de medicamentos; custos de monitorização; custos de eventos adversos e os custos dos estádios de saúde. No entanto, apenas os custos relativos à aquisição de medicamentos foram apresentados.^{CXXXIII}

^{CXXXII} Ver APÊNDICE I

^{CXXXIII} Ver APÊNDICE E

Os valores de utilidade foram obtidos a partir de dados de ensaios clínicos, quando disponíveis, bem como de literatura publicada^{CXXXIV} (195)(308)(309).

Os autores concluíram que os regimes LDV/SOF estão associados a resultados mais favoráveis em comparação com as restantes estratégias analisadas, para doentes em todos os níveis de experiência de tratamento e estadios de cirrose.^{CXXXV}

Leidner et al. (310) desenvolveram um modelo de Markov, tendo como objetivos obter uma melhor compreensão das relações entre os custos de tratamento, custo-efetividade, custo-utilidade e estadios da doença hepática, em vez de estimar a relação custo-efetividade e custo-utilidade de um determinado fármaco em particular.

As estratégias de tratamento concentraram-se no tratamento “imediato” *versus* “atrasado”, para um doente que iniciou num determinado nível de fibrose: F2, F1 ou F0. A estratégia “tratamento em F2” iniciou o tratamento quando os doentes apresentaram um nível de fibrose METAVIR F2 ou superior. A estratégia “tratamento em F1” iniciou o tratamento quando os doentes apresentaram um nível de fibrose METAVIR F1 ou superior. A estratégia “tratamento em F0” iniciou o tratamento quando os doentes apresentaram um nível de fibrose METAVIR F0 ou superior. Calcularam a relação custo-efetividade e custo-utilidade associada à decisão de iniciar imediatamente o tratamento ou atrasar o tratamento até estadios de fibrose subsequentes.

A coorte de base correspondeu a doentes com hepatite C crónica, de 55 anos de idade, com infeção pelo VHC-G1.

No modelo, não houve entrada de população ao longo do tempo e a saída foi possível devido à morte pela infeção VHC ou por outras causas, as últimas não ilustradas na representação esquemática.

O modelo incluiu compartimentos populacionais para considerar o estado quanto ao tratamento. No início, os doentes foram assumidos como sendo naïves. Os doentes podiam

^{CXXXIV} Ver APÊNDICE J

^{CXXXV} Ver APÊNDICE F

ser tratados uma segunda vez, se o seu primeiro tratamento não obtivesse êxito. Os compartimentos populacionais incluíram: “diagnosticado”, “primeiro tratamento”, “falha do primeiro tratamento”, “segundo tratamento”, “falha do segundo tratamento”, “recuperado” e três estadios para representar a doença hepática em fase terminal. Os três estadios da doença hepática em fase terminal - cirrose descompensada, CHC e transplante hepático - foram subdivididos em estadios de primeiro ano e de anos subsequentes, para permitir diferentes custos médicos e diferentes taxas de mortalidade por doença hepática ao longo dos anos. Assumiu-se que as mortes relacionadas com o VHC só ocorreram como consequência do desenvolvimento de doença hepática em fase terminal. Os doentes no compartimento “recuperado” não foram considerados infetados pelo VHC, porque alcançaram RVS após tratamento.

Os estadios da doença hepática seguiram o sistema de classificação METAVIR, onde F0 representa doença hepática leve (ou sem fibrose hepática) e F4 representa doença hepática grave (cirrose compensada). Os doentes nos compartimentos “diagnóstico”, “falha do primeiro tratamento” e “falha do segundo tratamento” estavam sujeitos a progressão da doença hepática. Após tratamento bem sucedido, os doentes não progrediram para níveis mais avançados de doença hepática não-cirrótica. Os doentes com cirrose compensada (F4) estavam em risco de desenvolver doença hepática em fase terminal (cirrose descompensada ou CHC), mas os doentes não infetados com VHC (RVS) apresentavam um risco inferior ao dos doentes infetados com VHC.^{CXXXVI}

As taxas de progressão foram estimadas a partir dos dados do *Chronic Hepatitis Cohort Study* (CHeCS) (311), que forneceu uma grande amostra de doentes de interesse para a análise - população envelhecida, infetada pelo VHC nos EUA.

Os autores optaram por avaliar a relação custo-efetividade e custo-utilidade de um “tratamento genérico” com um custo inicial de 100 000\$ por doente por curso, o que poderia representar qualquer medicamento emergente (AAD) ou suas combinações e custos associados ao

^{CXXXVI} Ver APÊNDICE I

tratamento, como despesas laboratoriais e consultas ambulatoriais. Assumiram uma probabilidade de sucesso do tratamento de 90%.

Todos os custos foram ajustados para dólares americanos de 2012.

À semelhança de análises anteriores, não foram assumidos benefícios ao nível da prevenção de futuras transmissões do vírus após tratamento bem sucedido.

Chhatwal et al. (312) avaliaram a relação custo-utilidade do regime LDV/SOF em comparação com o *standard of care* baseado em PegIFN e RBV, com ou sem BOC e TVR.

A estrutura do modelo baseou-se no modelo de Markov desenvolvido pelos autores, previamente publicado e validado (210)(227).

A população de base definida procurou representar os doentes infetados pelo VHC nos EUA. Foi considerado um total de cento e vinte perfis de doentes, com base no histórico de tratamento (doentes naïves e com experiência terapêutica prévia); tolerância ao interferão (sim ou não, apenas para doentes naïves ao tratamento); genótipo do VHC (G1, G2, G3 ou G4); sexo (masculino ou feminino) e índice de fibrose METAVIR (F0-F4).

Os autores utilizaram dados de eficácia dos ensaios clínicos com LDV/SOF em doentes naïves ao tratamento, com experiência terapêutica, com intolerância ao interferão: ION-1 (56); ION-2 (292); ION-3 (294); NEUTRINO (261); FISSION (261); VALENCE (285); POSITRON (48); FUSION (48) e um estudo egípcio (313).

A inelegibilidade devido à intolerância ao interferão foi definida como uma ou mais das seguintes condições: doença bipolar, anemia (Hgb <10 g/dL), gravidez e neutropenia (neutrófilos <750 células/mm³; 1,2%). Para os dados de eficácia dos braços em comparação, utilizaram ou os ensaios clínicos acima (quando o estudo incluiu o *standard of care*), ou estudos publicados de inibidores da protease e PegIFN/RBV (190)(191)(198)(201)(205)(282).

A duração do tratamento no modelo variou entre 8 e 48 semanas, dependendo do braço de tratamento, do genótipo do VHC e do histórico de tratamento. Foi também incluída a possibilidade de descontinuação precoce do tratamento, devido a eventos adversos ou regras de interrupção da terapêutica (somente para o *standard of care*).

Em doentes com cirrose, foi assumido que a doença progrediria mesmo depois de alcançarem RVS, embora a uma probabilidade mais reduzida. As probabilidades de transição utilizadas no modelo foram obtidas da literatura^{CXXXVII} (110)(220)(226)(231)(232)(263).

Os autores utilizaram o seu estudo previamente publicado para estimar os custos anuais específicos dos estadios de saúde (227).

Os valores de utilidade atribuídos aos estadios de saúde foram obtidos de um estudo publicado, que utilizou o questionário EQ-5D (100)(131).

Os autores concluíram que o uso de terapêuticas baseadas em LDV/SOF reduziu substancialmente as complicações relacionadas com o VHC, sendo custo-efetivo na maioria dos doentes.^{CXXXVIII} No entanto, alertaram que, à data da análise, o tratamento de todos os doentes infetados pelo VHC e elegíveis para tratamento nos EUA teria um enorme impacto orçamental no setor privado e governamental.

Linás et al. (314) estimaram a relação custo-utilidade dos regimes terapêuticos baseados em SOF em doentes infetados pelo VHC-G2 ou G3, nos Estados Unidos.

Foi usada uma simulação Monte Carlo.

Na análise, foram considerados oito tipos de doentes definidos pelo genótipo do VHC (G2 *versus* G3), histórico de tratamento (naïves *versus* experiência prévia) e estadio de fibrose (sem cirrose *versus* com cirrose).^{CXXXIX}

Através de ensaios clínicos publicados e de coortes observacionais, foram obtidos os parâmetros do caso base relativos à eficácia do tratamento (48)(49)(261)(315), progressão da doença (40)(151)(220), toxicidade, qualidade de vida (100)(120)(131) e custos (234).

Em cada mês de tratamento, os doentes estiveram em risco de descontinuação precoce da terapêutica, devido à não adesão ou toxicidade *major*. A toxicidade *major* resultou na cessação imediata do tratamento e foi associada a custos adicionais^{CXL} e a uma diminuição

^{CXXXVII} Ver APÊNDICE H

^{CXXXVIII} Ver APÊNDICE F

^{CXXXIX} Ver APÊNDICE D

^{CXL} Ver APÊNDICE E

da qualidade de vida;^{CXLI} enquanto que, os doentes que não aderiram à terapêutica não foram elegíveis para RVS e continuaram a progredir, de acordo com os parâmetros definidos para a sua doença, sem custos adicionais ou diminuição da qualidade de vida.

Com tratamento bem sucedido (RVS), considerou-se que a progressão da fibrose parou; os custos atribuíveis ao VHC foram reduzidos para 50% do custo do estadio de doença em que a pessoa se encontrava antes do início da terapêutica; os valores de utilidade reverteram para o de pessoas, da mesma idade e sexo, não infetadas pelo VHC e, em doentes com cirrose antes da obtenção da RVS, a mortalidade por causa hepática diminuiu 94%.

Os resultados revelaram que, ao custo de 28 000\$ por 4 semanas de terapêutica, praticado à data da análise, o tratamento baseado em SOF, para doentes com infeção pelo VHC-G2 ou G3 com cirrose e para aqueles com experiência prévia de tratamento, foi custo-efetivo. No entanto, entre os doentes naïves sem cirrose, o RCUI dos regimes incluindo SOF excedeu o limite *willingness-to-pay*, comumente citado nos EUA, de 100 000\$/AVAQ.^{CXLII}

Kuwabara et al. (316) avaliaram a relação custo-efetividade do regime SMV + PegIFN α -2b + RBV em comparação com TVR + PegIFN α -2b + RBV; PegIFN α -2b + RBV ou nenhum esquema de tratamento, em doentes naïves, no Japão.

A análise consistiu em dois componentes: a primeira parte refletiu a fase da terapêutica antiviral; a segunda parte consistiu num modelo de Markov, que correspondeu à progressão natural da infeção pelo VHC.

Os doentes que alcançaram RVS foram considerados livres de complicações hepáticas adicionais. Os doentes tratados sem sucesso permaneceram nos seus estadios de fibrose basal - fibrose leve (METAVIR, F0-F2) ou moderada (F3) - ou progrediram para um estadio mais grave de doença hepática.

Um estudo japonês indicou uma forte associação entre a idade avançada e o desenvolvimento de CHC, a partir de estadios leves ou moderados de fibrose (317). Essa associação foi

^{CXLI} Ver APÊNDICE J

^{CXLII} Ver APÊNDICE F

refletida no modelo, através da inclusão de uma progressão direta desde os estádios iniciais de fibrose até ao estadio de CHC.

As probabilidades de progressão foram extraídas da literatura publicada, incluindo apenas doentes japoneses com hepatite C (252)(317–320).

A população alvo para esta análise consistiu em doentes japoneses, naïves ao tratamento, com infeção pelo VHC-G1. As características demográficas, como a idade e o sexo, e os estádios de fibrose basal refletiram os doentes incluídos no ensaio clínico japonês de fase III com SMV (321).

Os valores de RVS foram obtidos da literatura (321–324).

Os custos relacionados com o tratamento incluíram os custos dos medicamentos, os custos da avaliação inicial de um novo doente, os custos de monitorização durante o tratamento e os custos hospitalares.^{CXLIII} O custo unitário de cada medicamento foi obtido a partir da lista de preços do seguro nacional de saúde do Japão, de 2014. Os custos da avaliação de um novo doente incluíram o diagnóstico de infeção pelo VHC, a avaliação do nível de fibrose e risco de CHC, níveis plasmáticos de ARN-VHC e genótipo do vírus. A frequência e a intensidade dos testes de monitorização foram derivadas da literatura publicada e da discussão com um perito clínico. Os custos associados à gestão de eventos adversos, como anemia e erupções cutâneas, não foram incluídos na análise, pois foi previsto que esses custos teriam um impacto mínimo. Os custos após a terapêutica antiviral consistiram em custos de gestão da hepatite C crónica, quando a RVS não foi alcançada, custos de tratamento para estádios mais graves de doença hepática e custos para os estádios com RVS. Os custos dos estádios de saúde F0-F2 e F3 após RVS foram aplicados apenas no ano seguinte ao tratamento. Os custos anuais de progressão da doença foram derivados de uma análise de custo-efetividade japonesa (106).

O regime SMV + PegIFN α -2b + RBV revelou ser uma estratégia custo-efetiva.^{CXLIV}

^{CXLIII} Ver APÊNDICE E

^{CXLIV} Ver APÊNDICE F

Cure et al. (325) avaliaram a relação custo-efetividade e custo-utilidade de regimes baseados em SOF para os seguintes grupos de doentes: 1) VHC-G1, naïves ao tratamento, elegíveis para IFN ou inelegíveis para IFN; 2) VHC-G2 e VHC-G3, naïves ou com experiência terapêutica prévia, elegíveis para IFN ou inelegíveis para IFN e 3) VHC-G4 a G6, naïves ao tratamento e elegíveis para IFN.

Os regimes contendo SOF foram comparados com TVR, BOC, PegIFN e RBV, ou nenhum tratamento.

Os doentes entraram no modelo nos estadios de saúde sem cirrose (METAVIR F0-F3) ou com cirrose (METAVIR F4), foram tratados com terapêutica antiviral e aqueles que obtiveram RVS, às 12 ou 24 semanas após tratamento, foram assumidos como curados. O risco de desenvolvimento de CHC foi considerado reduzido nos doentes que obtiveram RVS, mas não foi eliminado. A recorrência e a reinfeção pelo VHC foram consideradas, tanto para doentes sem cirrose como para doentes com cirrose.^{CXLV}

A duração do ciclo foi de 3 meses, nos primeiros 2 anos. Depois, foram considerados ciclos anuais.^{CXLVI}

As características demográficas da coorte de base^{CXLVII} foram obtidas a partir de uma base de dados do Reino Unido - *HCV Research UK Database*.

Os dados de eficácia para a análise basearam-se em cinco RCTs de fase III para SOF: NEUTRINO, FISSION, POSITRON, FUSION, VALENCE e cinco RCTs de fase II: QUANTUM, SPARE, ELECTRON, PROTON e LONESTAR-2 (279).

As probabilidades de transição foram obtidas de avaliações de tecnologias de saúde do Reino Unido^{CXLVIII} (79).

^{CXLV} Ver APÊNDICE I

^{CXLVI} Ver APÊNDICE G

^{CXLVII} Ver APÊNDICE D

^{CXLVIII} Ver APÊNDICE H

Os valores de utilidade para os estadios de saúde e os decréscimos de utilidade para os comparadores foram obtidos a partir da literatura (123). Os decréscimos de utilidade para os regimes com SOF foram obtidos dos RCTs de fase III (326).

Os custos associados a cada estadio de saúde pós-tratamento foram obtidos a partir da literatura^{CXLIX} (123)(172).

Atendendo aos resultados da análise, os autores concluíram que os regimes baseados em SOF constituem uma opção custo-efetiva para a maioria dos doentes.^{CL}

Pfeil et al. (327) avaliaram a relação custo-utilidade de regimes terapêuticos baseados em SOF em comparação com o tratamento *standard* à data da análise, em doentes com infeção pelo VHC-G1 a G4, na Suíça.^{CLI}

Os doentes foram agrupados por genótipos, sendo ainda subdivididos em naíves ao tratamento *versus* com experiência terapêutica prévia e elegíveis para IFN *versus* não adequados para IFN (doentes inelegíveis ou que não pretendiam administrar IFN).

Para refletir a prática médica real, os autores obtiveram as características dos doentes a partir do *Swiss Hepatitis C Cohort Study* (328).

As estratégias de tratamento contendo SOF e as estratégias de comparação, representando o *standard of care* em vigor, foram identificadas por clínicos suíços experientes. Os regimes de tratamento foram implementados no modelo, de acordo com as suas AIMS e de acordo com as *guidelines* da Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL - *European Association for the Study of the Liver*) (38).

A mortalidade específica da doença e a mortalidade geral foram incluídas; em cada estadio de saúde, os doentes foram expostos a probabilidades de morte da população em geral, de acordo com a idade. Enquanto os doentes estavam em tratamento e 12 semanas após o

^{CXLIX} Ver APÊNDICE E

^{CL} Ver APÊNDICE F

^{CLI} Ver APÊNDICE D

término do tratamento, foi assumido que a doença não progrediu. Os doentes não podiam morrer durante o tratamento.

As probabilidades de transição anuais entre estadios de saúde foram extraídas da literatura publicada (79)(123)(172)(252).

A duração, a eficácia e a segurança do tratamento foram obtidas a partir de ensaios clínicos de fase II e fase III randomizados e não randomizados (48)(49)(253)(261)(280)(286)(329).

Os valores de utilidade para os estadios de saúde representados no modelo, com base no EQ-5D, foram obtidos a partir da literatura publicada (123). Para doentes em tratamento, com SOF ou um comparador, foi aplicado, com base no SF-6D, um decréscimo de utilidade obtido num ensaio clínico com SOF (261).

Os custos unitários dos medicamentos para o tratamento do VHC e dos efeitos adversos relacionados ao tratamento foram obtidos da lista de especialidades farmacêuticas do *Swiss Federal Office of Public Health*.^{CLII} Os custos dos estadios de saúde foram obtidos na clínica de gastroenterologia e hepatologia do Hospital Universitário de Zurique.

Na análise do caso base, incluindo uma população com cerca de 25% de doentes com cirrose e 75% de doentes sem cirrose, como observado no *Swiss Hepatitis C Cohort Study*, o RCUI da terapêutica com SOF revelou-se dependente do genótipo, história de tratamento e da tolerabilidade ao IFN.^{CLIII}

Os autores salientam que, na Suíça, não existe um limite de custo-utilidade formalmente aceite. Em 2010, o Tribunal Federal de Justiça decidiu que o tratamento de uma doença órfã muito rara no valor de 500 000 CHF (franco suíço) por ano era muito caro para ser coberto pelo seguro de saúde obrigatório, dado os seus pequenos benefícios para a saúde. O Tribunal afirmou ainda que as seguradoras de saúde não poderiam ser obrigadas a pagar por um tratamento além do limite de 100 000CHF/AVAQ. Esta foi a primeira vez que um limite formal de custo-utilidade foi sugerido para a Suíça, a fim de distinguir os RCUI favoráveis dos

^{CLII} Ver APÊNDICE E

^{CLIII} Ver APÊNDICE F

desfavoráveis. De acordo com isto, e atendendo aos resultados da análise, os regimes contendo SOF seriam considerados custo-efetivos em comparação com o tratamento *standard*.

Athanasakis et al. (330) realizaram um estudo com o objetivo de comparar a relação custo-utilidade da terapêutica tripla PegIFN + RBV + BOC com o regime PegIFN + RBV, em doentes VHC-G1 naïves ao tratamento e com experiência terapêutica prévia, na Grécia.

As estratégias de tratamento consideradas foram aquelas em análise nos ensaios clínicos de fase III do BOC: 1) BOC-RGT (duração do tratamento reduzida para os primeiros respondedores); 2) 4 semanas PegIFN + RBV, seguidas de 44 semanas PegIFN + RBV + BOC e 3) 48 semanas PegIFN + RBV.

Os dados de eficácia e as características de base da população estudada foram baseados nos ensaios clínicos SPRINT-2 e RESPOND-2 (191)(198).

Os autores utilizaram um modelo de Markov anteriormente publicado (208). Na ausência de tratamento bem sucedido, a regressão para estadios de saúde menos graves não foi permitida. No entanto, após tratamento bem sucedido, os doentes podiam alcançar RVS - considerada como cura em pessoas sem cirrose.

As probabilidades de transição foram obtidas da literatura, recorrendo a mais de quinze fontes. Na ausência de dados específicos da Grécia, os valores de utilidade para cada estadio foram obtidos da literatura (100)(123)(131).

Os custos de aquisição dos medicamentos foram derivados da última lista de preços oficial, disponível durante a presente análise. Os custos de cada estadio de saúde foram obtidos de uma análise de custos da doença na Grécia (331).

Os resultados do presente estudo sugeriram que a adição de BOC ao regime PegIFN + RBV pode ser uma estratégia custo-efetiva em doentes naïves e com experiência terapêutica prévia.^{CLIV}

^{CLIV} Ver APÊNDICE F

Cure et al. (332) avaliaram a relação custo-efetividade e custo-utilidade do SOF, em doentes infectados pelo VHC-G1 a G6, na Itália. Os comparadores incluíram PegIFN + RBV para todos os genótipos e ainda TVR ou BOC para o VHC-G1, ou nenhum tratamento.^{CLV}

O modelo de Markov desenvolvido para esta análise baseou-se em modelos económicos publicados anteriormente (79)(252).

Os doentes entraram no modelo nos estadios de saúde sem cirrose (METAVIR F0-F3) ou com cirrose (METAVIR F4) e foram tratados com terapêutica antiviral. Após a conclusão do tratamento (em 12 ou 24 semanas para os regimes contendo SOF e até 48 semanas para os regimes de comparação), os doentes que alcançaram RVS foram considerados permanentemente curados da infeção, sendo assumido que permaneceram no estadio de saúde “RVS” para toda a sua vida. Os doentes que não alcançaram RVS progrediram para estadios de doença mais avançados, como cirrose descompensada, CHC ou transplante hepático.

As taxas de mortalidade por todas as causas, de acordo com a idade, foram aplicadas a todos os estadios no modelo. Além disso, a mortalidade específica da doença também foi assumida para doentes em estadios de doença avançados.

O modelo dividiu os doentes em “sem cirrose” (F0-F3) e “com cirrose” (F4), de acordo com o desenho dos ensaios clínicos do SOF. Assim, estadios de saúde separados de METAVIR F0 a F3 não foram modelados.

A fim de garantir que o modelo era representativo da população de doentes italiana, as características demográficas para todos os genótipos foram obtidas do estudo PROBE (333). A análise avaliou os regimes SOF para os seguintes grupos de doentes: 1) VHC-G1, naïves ao tratamento ou com experiência terapêutica prévia e elegíveis para IF ou naïves ao tratamento e inelegíveis para IFN; 2) VHC-G2, naïves ao tratamento ou com experiência terapêutica prévia que são elegíveis ou inelegíveis para IFN; 3) VHC-G3, naïves ao tratamento

^{CLV} Ver APÊNDICE D

ou com experiência terapêutica prévia que são elegíveis ou inelegíveis para IFN e 4) VHC-G4/G5/G6, naïves ao tratamento e elegíveis para IFN.

Os valores de RVS dos regimes SOF, para cada grupo de doentes, foram obtidos dos ensaios clínicos do SOF: NEUTRINO; FISSION; POSITRON; FUSION; VALENCE; QUANTUM; SPARE; ELECTRON; PROTON; LONESTAR-2 e do estudo observacional TRIO (279)(334). Quando possível, o valor de RVS de cada comparador também foi obtido dos ensaios do SOF; caso contrário, foi obtido da literatura.

As probabilidades de transição foram retiradas da literatura (79)(110)(172)(252).

Os valores de utilidade atribuídos aos estadios de saúde foram retirados de um ensaio clínico do Reino Unido (123). Os decréscimos de utilidade considerados para o tratamento com SOF foram obtidos dos seus ensaios clínicos de fase III (326). Os decréscimos de utilidade para os regimes comparadores Peg-IFN + RBV e IPs (TVR e BOC) foram retirados de *Wright et al.* (123) e de avaliações do NICE, respetivamente (não se encontram apresentados na tabela 8, por impossibilidade de acesso ao material suplementar do estudo).

Os autores consideraram o preço de fábrica para o SOF. Enquanto, os custos dos medicamentos para todos os regimes comparadores incluídos na análise foram os aplicados aos hospitais italianos do serviço nacional de saúde (não se encontram apresentados na tabela 3, por impossibilidade de acesso ao material suplementar do estudo). Os custos associados a cada estadio de saúde foram obtidos de literatura produzida pela Associação Italiana para o Estudo do Fígado (AISF - *Associazione Italiana per lo Studio del Fegato*).

Os autores concluíram que, em geral, para os seis principais genótipos do VHC, os regimes baseados em SOF obtiveram um perfil de custo-utilidade favorável em comparação com as restantes estratégias em análise - abaixo de 40 000€/AVAQ, um limite que geralmente é considerado custo-efetivo na Itália.

Westerhout et al. (335) realizaram uma análise custo-utilidade comparando o regime SMV + PegIFN + RBV *versus* PegIFN + RBV, TVR + PegIFN + RBV e BOC + PegIFN + RBV, em doentes com hepatite C crónica, no Reino Unido.

O modelo consistiu em duas fases. A primeira - fase de “tratamento” - representou o período inicial de tratamento antiviral. Esta fase incluiu até 48 semanas de tratamento, seguidas de um período de *follow-up* de 12-24 semanas - momento em que a resposta viral foi avaliada. Com base no resultado, os doentes avançaram para uma segunda fase de “pós-tratamento” entrando, após 72 semanas, no modelo de Markov.

A RVS evitou a progressão de níveis de fibrose leve até METAVIR F4 e reduziu o risco de progredir de METAVIR F4 para cirrose descompensada e CHC.

A população consistiu em adultos cronicamente infetados pelo VHC-G1, excluindo os doentes com VHC-G1a e polimorfismo Q80K. Duas populações paralelas foram analisadas: doentes naïves ao tratamento e com experiência terapêutica prévia - incluindo doentes que, anteriormente, recaíram, não responderam e responderam parcialmente a PegIFN + RBV. As informações sobre distribuição de géneros e média de idades foram obtidas a partir de uma base de dados do Reino Unido - *HCV Research UK Database*. Na ausência de dados epidemiológicos, a distribuição de acordo com os *scores* METAVIR baseou-se na opinião de um painel clínico do Reino Unido.^{CLVI}

A duração do tratamento para SMV + PegIFN + RBV foi de 24 semanas (12 semanas de SMV + PegIFN + RBV seguidas de 12 semanas de PegIFN + RBV), para doentes naïves e com recaída. Os que não responderam à terapêutica prévia receberam 24 semanas adicionais de PegIFN + RBV. Os regimes PegIFN + RBV, TVR + PegIFN + RBV e BOC + PegIFN + RBV, foram administrados durante 48 semanas em todos os grupos de doentes. As estratégias contendo TVR e BOC puderam ser reduzidas para 24 ou 28 semanas (RGT), somente quando os doentes apresentaram uma resposta rápida e precoce à terapêutica.

As probabilidades de transição foram obtidas da literatura^{CLVII} (225)(252).

^{CLVI} Ver APÊNDICE D

^{CLVII} Ver APÊNDICE H

Os custos e valores de utilidade associados aos estadios de saúde foram também obtidos da literatura^{CLVIII} (123)(252). Os custos dos estadios de saúde “RVS, F0-F2” e “RVS, F3” foram aplicados somente no ano seguinte ao tratamento. Pelo contrário, o custo do estadio “RVS, F4” foi aplicado por 5 anos.

O regime SMV + PegIFN + RBV foi associado a um RCUI de 9 725£/AVAQ *versus* PegIFN + RBV em doentes naïves e de 7 819£/AVAQ em doentes com experiência terapêutica prévia. O regime SMV + PegIFN + RBV dominou TVR + PegIFN + RBV e BOC + PegIFN + RBV em doentes naïves e com experiência terapêutica prévia.^{CLIX}

Gissel et al. (336) analisaram a relação de custo-efetividade de dois regimes: SOF + RBV durante 24 semanas e SOF + SMV, com ou sem RBV, durante 12 semanas. Utilizaram a abordagem de fronteira de eficiência, sugerida pelo Instituto Alemão para a Qualidade e Eficiência nos Cuidados de Saúde.

A aplicação do método de fronteira de eficiência requer a avaliação de terapêuticas previamente existentes e considera os resultados das suas análises de custo-efetividade os preços máximos reembolsáveis, ou seja, os resultados das análises de fronteira de eficiência dependem dos benefícios e custos das terapias previamente existentes.

Para a definição de fronteira de eficiência os autores consideraram PegIFN + RBV e BOC + PegIFN + RBV.

Os autores modelaram a relação custo-efetividade dos dois comparadores e das duas terapias livres de IFN, com um modelo de Markov já usado para análises no Reino Unido e no Japão (316)(335). O modelo analisou dois componentes de interesse económico: a fase da terapêutica antiviral, com seguimento até a semana 72, e a fase de progressão da doença, com horizonte temporal até à morte. A segunda fase ficou dependente dos resultados da primeira fase.

^{CLVIII} Ver APÊNDICE E e J

^{CLIX} Ver APÊNDICE F

No que respeita às probabilidades de transição, como não foi possível encontrar dados específicos para o contexto alemão, o modelo baseou-se, principalmente, numa revisão sistemática da literatura, publicada como parte de uma Avaliação de Tecnologias de Saúde no Reino Unido, que provou ser adequada para os propósitos do modelo (252).

A característica de base mais importante dos doentes simulados foi o grau de fibrose, de acordo com o sistema de classificação METAVIR. Cada tratamento foi simulado segundo a duração sugerida pelas *guidelines* da Sociedade Alemã de Gastroenterologia, Doenças Digestivas e Metabólicas. Após cada tratamento, os doentes ficaram com ARN-VHC indetetável, alcançando RVS, ou falharam os objetivos terapêuticos, sendo atribuídos ao grupo de recaídas. Durante cada tratamento, foram considerados os eventos adversos da terapêutica. A mortalidade por todas as causas foi aplicada a todos os estádios de saúde possíveis.

Para o regime SOF + SMV, as taxas de RVS para doentes naïves, após 12 semanas, foram obtidas do estudo COSMOS (51). Para o regime SOF + RBV foram utilizados os resultados do ensaio QUANTUM (280).

Os autores realizaram uma pesquisa *Pubmed* para “*hepatitis c cost germany*”, a fim de adaptar o modelo aos preços alemães. Identificaram apenas dois estudos com reporte de dados de custos alemães originais para VHC (337)(338). Todos os custos utilizados no modelo foram apresentados em euros 2014 e foram atualizados a uma taxa de 3%. Todos os custos de medicamentos refletiram os preços alemães de Agosto de 2014.

O regime BOC + PegIFN + RBV definiu uma eficiência marginal requerida de um máximo de 1 447,69€ por ponto percentual de RVS adicional obtido. Assim, de acordo com o conceito de fronteira de eficiência do Instituto Alemão para a Qualidade e Eficiência nos Cuidados de Saúde, cada nova terapêutica para o tratamento do VHC podia custar apenas 1 447,69€ por ponto percentual de RVS adicional que adquiria para além da taxa de 58,58%, assumida para BOC + PegIFN + RBV. No modelo, o regime SOF + RBV atingiu uma taxa de 47,37%, como este valor se encontra abaixo da taxa de RVS de BOC + PegIFN + RBV para doentes não tratados previamente, a eficiência marginal requerida de SOF + RBV não pôde ser calculada.

Os resultados mostraram que a combinação de SOF + SMV foi mais eficaz e mais barata do que SOF + RBV. O regime SOF + SMV atingiu uma RVS de 93,31%, isto é, adicionou 34,73 pontos percentuais aos resultados previamente alcançados com BOC + PegIFN + RBV. Aplicando o custo da fronteira de eficiência por ponto percentual de RVS adicional, esta taxa de RVS resultou num custo máximo de 102 963,08€ para SOF + SMV. No modelo, SOF + SMV ficou muito perto deste limiar, ainda que nenhum desconto tenha sido negociado para este regime terapêutico. Os custos totais foram de 106 868,76€ para SOF + SMV durante 12 semanas, ou seja, 3 905,68€ ou 3,8% acima do limiar definido com a abordagem de fronteira de eficiência.

Embora o modelo tenha incorporado benefícios em termos de complicações prevenidas a longo prazo, ele não incorporou as poupanças de custos associadas à prevenção de futuras transmissões da doença.

CAPÍTULO 6

ANÁLISE GLOBAL

Entre os estudos selecionados, 33 (52,4%) foram realizados na Europa; 23 (36,5%) nos EUA; 5 (7,9%) na Ásia; 1 (1,6%) na Austrália e 1 (1,6%) no Brasil. Todas as análises foram conduzidas em países desenvolvidos. Nenhum estudo foi realizado em países de rendimento médio ou baixo. Nestes últimos países, onde a prevalência do VHC é muito alta, seria importante avaliar o valor do tratamento para a hepatite C.

Dos estudos considerados, 32 (50,8%) reportaram ACU e ACE; 28 (44,4%) reportaram apenas ACU e 3 estudos (4,8%) reportaram apenas ACE.

A maioria das análises consideradas reportou rácios custo-consequência considerados dentro dos limiares de aceitabilidade publicados. Deve salientar-se que os rácios foram calculados em diferentes países e em diferentes populações, pelo que, não faz sentido comparar os seus valores numéricos.

As opções de tratamento mais recentes parecem ser, em média, razoavelmente custo-efetivas, embora esses resultados variem amplamente em diferentes subgrupos de doentes.

Características da População em Estudo

Apesar de nem sempre clarificado no texto, 43 estudos (68,3%) avaliaram, exclusivamente, a relação custo-consequência das estratégias de tratamento em doentes naïves; 5 estudos (7,9%) apenas em doentes com experiência terapêutica prévia e 15 estudos (23,8%) em doentes naïves ao tratamento e com experiência terapêutica prévia.

Dos estudos analisados, 8 (12,7%) não consideraram o genótipo viral; 23 estudos (36,5%) consideraram, exclusivamente, doentes infectados pelo VHC-G1; 1 estudo (1,6%) considerou,

exclusivamente, doentes VHC-G2 e 31 estudos (49,2%) incluíram doentes infetados por genótipos distintos; destes últimos, 20 consideraram doentes “VHC-G1 *versus* outros genótipos”.

Muitos modelos assumiram uma coorte única, assente em doentes com características de base médias, e, portanto, perderam a capacidade de modelar, adequadamente, a heterogeneidade dos doentes.

Estratégias de Tratamento

Nas últimas duas décadas, a relação custo-efetividade da terapêutica com IFN α e RBV para o tratamento da hepatite C crónica foi demonstrada em múltiplas análises.

As primeiras análises, em meados da década de 1990, avaliaram a monoterapia com IFN α em comparação com nenhum tratamento antiviral.

Após a aprovação da RBV, em 1998, as análises consideraram a adição deste fármaco à terapia com IFN α , principalmente em comparação com IFN α em monoterapia.

Posteriormente, com a aprovação de formulações de PegIFN α , em 2001 e 2002, as análises de custo-efetividade foram novamente empregues para abordar o valor económico das novas terapêuticas. Na maioria dessas análises, o novo tratamento foi considerado custo-efetivo, quando comparado com o tratamento padrão, devido à melhor eficácia e/ou tolerabilidade.

Embora não tenham sido disponibilizadas novas terapêuticas na década que se seguiu, novos paradigmas de tratamento usando os fármacos existentes foram testados para otimizar os resultados de saúde. Como tal, os modelos de decisão foram adaptados para avaliar a relação custo-efetividade de estratégias de tratamento alternativas, baseadas em dados clínicos emergentes. Por exemplo, alguns estudos demonstraram a relação custo-efetividade da interrupção do tratamento com base na RVP em doentes com infeção pelo VHC-G1. A terapêutica guiada por resposta baseada na RVR foi também avaliada e considerada custo-efetiva em todos os genótipos.

A primeira análise de decisão publicada incluindo AADs revelou que a terapêutica tripla universal e a terapêutica tripla guiada pela IL-28B foram custo-efetivas, quando comparadas com a terapia dupla em doentes com infeção pelo VHC-G1 (188).

Perspetiva da Análise

A maioria dos estudos adotou a perspetiva do terceiro pagador, embora alguns deles tenham mencionado realizar a análise sob a perspetiva da sociedade. Faltavam custos indiretos em alguns estudos que mencionaram utilizar a perspetiva da sociedade. Em tais estudos, deviam ter sido incluídos os custos indiretos relacionados com a perda de produtividade, para captar todas as áreas afetadas pelo tratamento farmacológico.

Apenas 2 estudos (3,2%) incluíram custos diretos e indiretos (72)(274).

Um número reduzido de análises assumiu que os efeitos sobre a capacidade de trabalho foram incorporados no denominador do RCUI (AVAQs) e, para evitar a dupla contagem, não foram incluídas as perdas de produtividade no numerador deste rácio (custos).

Estrutura do Modelo e Definição dos Estádios de Saúde

Todos os estudos selecionados, com a exceção daquele levado a cabo por *Malone et al.* (119), utilizaram uma abordagem assente num modelo de Markov, com ou sem árvore de decisão.^{CLX}

Alguns modelos incluíram dois componentes: fase de tratamento e fase de história natural.

A fonte exata que informa sobre a estrutura do modelo nem sempre foi relatada com clareza, mas naqueles estudos em que foi expressamente indicada, o modelo mais comumente citado coincidiu com o reportado por *Bennett et al.* (73). Os modelos foram depois revistos e adaptados para serem aplicáveis aos cenários em questão, usando, sempre que possível, estimativas locais para custos e valores de utilidade. No entanto, embora alguns estudos partilhem semelhanças, é aconselhável precaução aquando da comparação dos seus

^{CLX} Ver APÊNDICE G

resultados, pois eles foram conduzidos em contexto de diferentes sistemas de saúde usando, muitas vezes, dados, pressupostos e populações diferentes.

A natureza complexa da história natural da hepatite C determina que os modelos incorporem um elevado número de estadios.

A estrutura dos modelos de Markov analisados baseou-se em seis principais estadios básicos de saúde: 1) infecção crónica pelo VHC; 2) cirrose compensada; 3) cirrose descompensada; 4) CHC; 5) transplante hepático e 6) morte.

Esta revisão identificou ainda duas variações comuns a esta estrutura.

Em primeiro lugar, em muitos estudos, o modelo utilizado expandiu o estadio de saúde hepatite C crónica, para refletir diferentes níveis de gravidade da doença na entrada do modelo. Os estadios mais precoces de doença hepática foram definidos de acordo com o sistema de classificação METAVIR e como “fibrose leve” e “fibrose moderada”. Uma meta-análise de cento e onze estudos estimou as probabilidades de progressão da hepatite C crónica usando o sistema de classificação METAVIR (220), que fornece a melhor evidência disponível sobre a história natural do VHC em estadios precoces (37). Portanto, qualquer outra definição de estadios requer uma estimativa cuidadosa das probabilidades de transição. Destaca-se que, quase todos os ensaios clínicos sobre a eficácia de AADs também forneceram resultados segundo a pontuação METAVIR.

Em segundo lugar, em muitos estudos, o modelo utilizado subcategorizou o estadio de saúde cirrose descompensada em três ou seis estadios de saúde adicionais, representando as três manifestações comuns de cirrose descompensada - ascite, hemorragia por rotura de varizes e encefalopatia hepática. Nos modelos que subdividiram o estadio cirrose descompensada em seis estadios de saúde, os doentes entraram no estadio inicial aquando do diagnóstico e transitaram para o estadio subsequente num período de tempo posterior, mais comumente no segundo e anos subsequentes. Todos os estudos analisados com data de publicação correspondente ao ano de 2015 modelaram o estadio de saúde cirrose descompensada sem o dividir nas suas três manifestações clínicas comuns.

Apesar das tentativas de alguns dos modelos em subcategorizar doentes nos estadios iniciais, a maneira pela qual os modelaram foi frequentemente a mesma. Usaram, por exemplo, a mesma probabilidade de progressão para cada estadio de saúde, independentemente da gravidade da doença.

Em alguns estudos, em que foi considerada uma estrutura do modelo expandida, os mesmos valores de utilidade e custo foram utilizados para cada um dos estadios de saúde possíveis, tornando a expansão visível dos estadios sem sentido na análise.

Em outros casos, os estudos reportaram valores diferentes apenas para um dos parâmetros (utilidade ou custo); apresentando, por exemplo, diferentes custos para os doentes que sofrem de ascite ou ascite refratária, mas considerando o mesmo valor de utilidade para ambos os estadios de saúde.

Progressão da Doença e Probabilidades de Transição

Analisando a progressão da doença crónica, pelos seis estadios comumente representados, verifica-se que a transição do estadio de infeção crónica para o estadio de cirrose compensada foi considerada nos modelos adotados em todos os estudos analisados, com exceção daquele realizado por *Saab et al.* (176), pois, neste último, todos os doentes da coorte entraram no modelo já com o diagnóstico de cirrose compensada.

A transição do estadio de infeção crónica para o estadio de cirrose descompensada foi apenas contemplada em 3 estudos (219)(265)(291).

O desenvolvimento de CHC a partir do estadio de infeção crónica foi considerado em 19 estudos, sendo que, destes, 13 reportaram que a transição ocorreu partindo do estadio de infeção crónica moderada.

Em todos os estudos, os modelos adotados consideraram a transição do estadio de cirrose compensada para o estadio de cirrose descompensada.

A progressão para CHC após o desenvolvimento de cirrose compensada foi considerada em todos os estudos, com exceção de *Kim et al.* (81) e *Linas et al.* (314). *Kim et al.* (81) consideraram que os doentes no estadio de cirrose compensada podiam apenas transitar para

o estadio de cirrose descompensada ou morte. A transição para CHC só foi considerada a partir do estadio de cirrose descompensada. *Linás et al.* (314) não consideraram o estadio CHC.

Em 14 estudos, não foi possível progredir do estadio de cirrose descompensada para CHC, sendo que, 11 destes estudos referiram ter adotado um modelo igual ou semelhante ao desenvolvido por *Bennett et al.* (73). No primeiro estudo analisado, realizado por *Dusheiko et al.* (72), esta transição também não foi considerada, pois os autores assumiram que o estadio de cirrose descompensada incluiu a entidade clínica CHC.

Em 3 estudos (106)(157)(314), não foi contemplado transplante hepático para doentes com cirrose descompensada. De salientar que, nos estudos japoneses, a impossibilidade de transição para transplante hepático é consistente com a prática clínica local no Japão.

Por fim, 27 estudos não consideraram a possibilidade de realizar transplante hepático em doentes com CHC.

Cada um dos estudos incorporou probabilidades de transição obtidas a partir de uma ou mais fontes de dados. Em alguns estudos, todas as probabilidades de transição foram referenciadas para os valores utilizados por *Bennett et al.* (73).

Uma progressão lenta da doença (baixas probabilidades de transição) tem o potencial de reduzir os benefícios do tratamento, pois poucos doentes progridem e experimentam eventos dispensiosos, o que resulta em rácios custo-consequência aumentados; enquanto que, uma progressão rápida da doença (altas probabilidades de transição) tem o potencial de superestimar os benefícios e resultar em rácios inferiores.

Uma revisão qualitativa das probabilidades de progressão da doença permite identificar que a maioria das probabilidades são estáticas - apenas uma probabilidade foi assumida para cada transição. Isso significa que a probabilidade de um doente progredir através dos estadios de saúde (por exemplo, de cirrose compensada para cirrose descompensada) foi a mesma, apesar da sua idade, comorbilidades, genótipo ou gravidade da doença na entrada do modelo.

Embora a disponibilidade de dados seja, frequentemente, um fator limitante, modelos mais complexos que ajustam a progressão da doença para características individuais podem ser desenvolvidos.

Contabilizam-se 14 estudos que apresentaram probabilidades de transição dinâmicas baseadas na idade, sexo, gravidade da doença e/ou genótipo, no entanto, esta abordagem foi aplicada apenas às transições entre doença precoce (ou assintomática) e cirrose compensada (72)(81)(104)(147)(149)(172)(188)(251)(258)(262)(274)(325)(327)(332). Após o doente ter complicações da hepatite C, além da cirrose compensada inicial, o modelo reverteu para uma abordagem estática de progressão da doença.

Custos e Utilidades

Os componentes de custo variaram amplamente nos diferentes estudos, sendo, frequentemente, identificados e enumerados de forma não explícita, o que dificultou e chegou mesmo a limitar a sua extração.^{CLXI} Na maioria dos casos, não foram incluídos custos para os doentes que não responderam à terapêutica, não fornecendo, portanto, informações sobre os custos a jusante das suas futuras complicações.

De forma semelhante ao que se verifica com as probabilidades de progressão da doença, as utilidades utilizadas nos estudos são estáticas e apresentadas como utilidades médias anuais por doente. Isso significa que a utilidade para cada doente num determinado estadió de saúde (por exemplo, cirrose compensada) foi a mesma, apesar da sua idade, comorbidades, genótipo ou gravidade da doença na entrada do modelo. Parece lógico que os doentes que alcançam RVS a partir do estadió de hepatite leve, hepatite moderada ou cirrose tenham valores de utilidade diferentes. No entanto, o número de modelos que introduziu esta particularidade foi limitado.

^{CLXI} Ver APÊNDICE E

Os valores de utilidade utilizados nos modelos provêm de diferentes fontes, que vão desde a obtenção direta através dos doentes, com questionários genéricos ou específicos, até estimativas obtidas por painéis de peritos.^{CLXII}

Avaliações sistemáticas de *McLernon et al.* (195) e *Thein et al.* (178) oferecem resumos úteis para uso em análises de custo-utilidade. Uma questão importante que surge desses documentos é que as preferências obtidas dos doentes diferem das preferências derivadas de médicos (131)(178). Nomeadamente, para os estadios cirrose descompensada e CHC, painéis de peritos subestimam a qualidade de vida julgada pelos doentes. Em contrapartida, os especialistas tendem a fornecer valores de utilidade mais elevados para doentes com RVS, em comparação com os valores evocados pelos doentes. O uso de baixos valores de utilidade em estadios avançados da doença leva a maiores ganhos futuros de qualidade de vida para doentes que conseguem uma RVS ao tratamento, assim, essas diferenças podem ter um impacto substancial nos resultados das análises custo-utilidade e devem ser cuidadosamente abordadas nas análises de sensibilidade. Esta limitação será especialmente relevante quando se avaliar o valor dos futuros AADs, que não serão mais eficazes do que as terapias existentes, mas podem ser melhor tolerados.

Uma inspeção mais detalhada das fontes de dados originais revela que muitas das fontes relativas aos valores de utilidade não refletem diretamente as populações específicas do país, que são as visadas nas suas questões de pesquisa. O impacto da generalização das medidas de utilidade entre países é desconhecido, mas uma questão muito relevante tendo em consideração a natureza global dos ensaios clínicos.

Embora os custos e as utilidades para a maioria das complicações da doença tenham sido bem documentados no primeiro ano, houve diferenças de abordagem para os anos subsequentes passados no mesmo estadio de saúde, com a suposição comum de que cada ano com uma complicação particular estava associado aos mesmos custos e utilidades que o(s) ano(s) anterior(es).

^{CLXII} Ver APÊNDICE J

Efeito Terapêutico

O efeito terapêutico foi avaliado utilizando a RVS, sendo os valores utilizados obtidos de ensaios clínicos.

Poucas análises abordaram as possibilidades de procurar um tratamento mais agressivo para os doentes não respondedores.

Apenas 7 análises (11,1%) assumiram, com clareza, considerar a interrupção do tratamento devido a eventos adversos (106)(176)(208)(210)(227)(312)(314). Nos ensaios clínicos de PegIFN + RBV efeitos adversos significativos resultaram na descontinuação do tratamento em aproximadamente 10-14% dos doentes.

O efeito da adesão à terapêutica foi explicitamente considerado apenas em 2 estudos (3,2%) (188)(314).

O Estadio de Resposta Viroológica Sustentada

A maioria dos modelos considerou os doentes com RVS curados e, portanto, livres de progressão, independentemente do nível de fibrose em que se encontravam quando tal resposta foi alcançada. Uma vez alcançada a RVS, foi assumido que os doentes reverteram para as probabilidades de transição da população em geral, ou seja, não infectada com VHC.

Na maioria dos estudos, nenhum custo foi relatado para o estadio de saúde RVS, além da aquisição de medicamentos e, às vezes, do acompanhamento diretamente associado ao tratamento. Os custos de longo prazo associados à RVS, provavelmente, foram subestimados.

Da mesma forma, nos 60 estudos (95,2%) que realizaram ACU, os valores de utilidade para o estadio RVS não foram apresentados em 15 estudos. Outro pressuposto comumente utilizado foi que, uma vez obtida RVS, o valor de utilidade atribuído aos doentes nesse estadio seria igual a 1 (12 estudos). A qualidade de vida associada à RVS, provavelmente, foi sobrestimada. A idade e as comorbidades de uma população típica com hepatite C tornam uma utilidade de 1 improvável e artificialmente alta. Uma análise relativamente recente demonstrou que se a utilidade do estadio RVS for dependente da idade (ou seja, a utilidade

diminuir com o aumento da idade do doente), enquanto todos os outros parâmetros permanecem iguais, os RCUI resultantes serão maiores (339).

Os doentes que entraram no estadio de RVS, geralmente, permaneceram nele pelo restante período do modelo e, portanto, os seus custos e utilidades associadas têm o potencial de afetar significativamente os RCUI e, conseqüentemente, a interpretação dos resultados. Essas suposições podem influenciar a análise em direção a tratamentos que aumentam a RVS.

No entanto, em muitos modelos foi considerada a progressão, para CHC e cirrose descompensada, de doentes com cirrose compensada que atingiram RVS, embora com taxas de transição mais baixas.^{CLXIII} Esta questão parece lógica, com base nos estudos publicados que evidenciaram progressão em doentes com cirrose que respondem ao tratamento (288)(289), embora o grau em que o seu risco se compara com a população em geral não esteja claro. Um estudo observacional descobriu que mesmo os doentes com RVS e sem cirrose, dispensados de cuidados após tratamento bem sucedido, foram muito mais propensos, que a população em geral, a experimentar morbidade relacionada com doença hepática. Este excesso de morbidade foi também observado em indivíduos que tiveram resolução espontânea da sua infecção pelo VHC, presumivelmente, antes do desenvolvimento de complicações graves (340).

O Estadio de Resolução Viral Espontânea

A resolução viral espontânea (sem tratamento) foi apenas considerada em 15 estudos (23,8%), sendo que, 11 destes estudos referiram ter adotado um modelo igual ou semelhante ao desenvolvido por *Bennett et al.* (73).

O último estudo analisado cujo modelo utilizado considerou este estadio foi desenvolvido por *Liu et al.* (188), sendo publicado em 2012.

^{CLXIII} Ver APÊNDICE I

A exclusão da resolução espontânea da infecção pelo VHC pode influenciar o modelo a favor do tratamento antiviral.

Transmissão do VHC e Reinfecção

Nenhum dos estudos avaliou os benefícios do tratamento na prevenção da transmissão do VHC.

Alguns doentes podem ser reinfetados com VHC, após tratamento bem sucedido. Portanto, a reinfecção pode afetar as análises económicas do tratamento para o VHC. Verifica-se que apenas 6 estudos modelaram, explicitamente, a reinfecção (147)(176)(277)(325)(327)(332).

Duração do Ciclo e Horizonte Temporal

O relatório *ISPOR–SMDM Modeling Good Research Practices Task Force* recomenda que a extensão do ciclo seja curta o suficiente, para representar a frequência de eventos clínicos e intervenções (341). Essa escolha é determinada por uma série de fatores, incluindo a disponibilidade de dados e a frequência do acompanhamento clínico.

Dos 62 estudos que utilizaram um modelo de Markov, 50 (80,7%) definiram 1 ano como duração do ciclo, 2 (3,2%) utilizaram 3 meses, 2 (3,2%) consideraram 1 mês, 1 (1,6%) utilizou 12 semanas, 1 (1,6%) usou 1 semana, 2 (3,2%) definiram 3 meses durante os 2 primeiros anos e 1 ano para a restante duração do horizonte temporal e 4 (6,5%) consideraram 1 semana para a fase de tratamento e 1 ano para a história natural da doença.

A maioria dos estudos considerou um horizonte temporal até à morte.^{CLXIV}

CLXIV Ver APÊNDICE G

CAPÍTULO 7

CONCLUSÃO

A maioria dos estudos analisados avaliou a relação custo-efetividade do tratamento da infeção pelo VHC utilizando modelos semelhantes.

Apesar da escassez de dados - frequentemente reportada pelos autores - para incorporação nos estudos, regista-se, com base numa análise qualitativa, uma grande variabilidade nos *inputs* utilizados, o que pode ter um impacto significativo nos resultados obtidos.

Esta revisão da literatura é limitada à informação reportada nos estudos incluídos. Outra limitação prende-se com o facto de não serem excluídas múltiplas publicações do mesmo modelo em diferentes populações ou países. Se o mesmo modelo foi publicado como um estudo original independente mais do que uma vez, todos os estudos foram considerados como independentes.

Os critérios de elegibilidade utilizados neste trabalho definiram a exclusão de um pequeno número de estudos que incluíram subgrupos de doentes com comorbilidades adicionais e coinfeções, sobretudo pelas distintas e específicas particularidades a considerar ao modelar a história natural da sua doença. Estudos que incluíram doentes com coinfeção VIH/VHC, com coinfeção VHB/VHC, com fatores como consumo de álcool, entre outros, não foram objeto de análise.

Os modelos de decisão podem sintetizar dados clínicos emergentes para desenvolver paradigmas de tratamento mais eficientes, auxiliando os profissionais de saúde. Por exemplo, os modelos podem ser particularmente úteis para orientar as decisões sobre quando instituir a terapêutica e como definir a estratégia a adotar, utilizando preditores de pré-tratamento, como a idade do doente, o género, a experiência terapêutica, o grau de fibrose hepática, o

polimorfismo IL28B, entre outros. Do mesmo modo, as características da resposta durante o tratamento também podem ser úteis (1).

As análises custo-efetividade podem também ajudar a orientar a decisão de instituir, ou não, terapia para a infeção crónica pelo VHC. De facto, pode haver situações em que a prevenção potencial de complicações hepáticas é compensada pelo custo ou complicações decorrentes da terapêutica (1).

Os modelos de decisão podem ajudar a conceber e avaliar novos paradigmas de tratamento que maximizam os benefícios para a sociedade como um todo, enquanto promovem um sistema de saúde centrado no doente (1).

Assim, as análises farmacoeconómicas não devem ser vistas como uma ferramenta destinada a limitar a disponibilidade de novas terapêuticas. Ao invés, elas devem funcionar como ferramentas para sustentar um sistema de saúde capaz de recompensar e proporcionar a inovação (1).

À medida que o tratamento continua a evoluir, as questões de pesquisa abordam, cada vez mais, a heterogeneidade que existe numa população infetada pelo VHC e incorporam um novo conjunto de marcadores iniciais preditivos da eficácia do tratamento (225).

Com isso em mente, para análises futuras, e à medida que as questões farmacoeconómicas se tornam mais importantes para os tomadores de decisão em sistemas de saúde em todo o mundo, é fundamental que a estrutura do modelo e as fontes de dados clínicos, epidemiológicos e de custo sejam adequadas e estejam disponíveis para abordar as questões de pesquisa colocadas e realizar análises económicas válidas para o tratamento da hepatite C (225). Neste âmbito, e com base nesta revisão, pode antecipar-se que os esforços futuros devem considerar os benefícios do tratamento do VHC na prevenção da transmissão da doença; os benefícios da terapêutica ao nível das complicações extra-hepáticas; os benefícios económicos indiretos do tratamento; a possibilidade de reinfeção após tratamento bem sucedido; a realização de análises com dados recolhidos em contexto de prática clínica real, bem como a sua realização em países de rendimento médio ou baixo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gellad ZF, Reed SD, Muir AJ. Economic evaluation of direct-acting antiviral therapy in chronic hepatitis C. *Antivir Ther.* 2012;17:1189–99.
2. Zoulim F, Liang TJ, Gerbes AL, Aghemo A, Deuffic-Burban S, Dusheiko G, et al. Hepatitis C virus treatment in the real world: optimising treatment and access to therapies. *Gut.* 2015;64(11):1824–33.
3. World Health Organization (WHO). Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis c infection (update version). 2016;(April):138.
4. Regulamento Geral do Ciclo de Estudos conducente ao Grau de Mestre da FFULisboa. *Diário da República*, 2.^a série - N°26; 2016. p. 4640–6.
5. Sarmento M. Guia Prático sobre a Metodologia Científica para a Elaboração, Escrita e Apresentação de Teses de Doutoramento, Dissertações de Mestrado e Trabalhos de Investigação Aplicada. 3.^a. Universidade Lusíada Editora, editor. Lisboa; 2013. 222 p.
6. Anjo J, Café A, Carvalho A, Doroana M, Fraga J, Gíria J, et al. O impacto da hepatite C em Portugal. *J Port Gastreenterologia.* 2014;21(2):44–54.
7. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;61(1):S45–57.
8. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2095–128.
9. Global , regional , and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death , 1990-2013 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease

Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117–71.

10. Razavi H, Waked I, Sarrazin C, Myers RP, Idilman R, Calinas F, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepat*. 2014;21:34–59.

11. McEwan P, Ward T, Bennett H, Kalsekar A, Webster S, Brenner M, et al. Estimating the clinical and economic benefit associated with incremental improvements in sustained virologic response in chronic hepatitis C. *PLoS One*. 2015;10(1):1–16.

12. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014;61(1):S58–68.

13. Saeed U, Waheed Y, Ashraf M. Hepatitis B and hepatitis C viruses: A review of viral genomes, viral induced host immune responses, genotypic distributions and worldwide epidemiology. *Asian Pacific J Trop Dis*. 2014;4(2):88–96.

14. Tapper EB, Afdhal NH. Is 3 the new 1: Perspectives on virology, natural history and treatment for hepatitis C genotype 3. *J Viral Hepat*. 2013;20(10):669–77.

15. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015;61(1):77–87.

16. Ward JW. Hepatitis C virus: the 25-year journey from discovery to cure. *Hepatology*. 2014;60(5):1479–82.

17. Repetto G. [Viral Hepatitis]. *Viral Hepat Prev Board* [Internet]. 2011;72(2):46–53.

Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5590635>

18. Chung RT, Davis GL, Jensen DM, Masur H, Saag MS, Thomas DL, et al. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology*. 2015;62(3):932–54.

19. AASLD/IDSA. HCV testing and linkage to care [Internet]. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. [cited 2016 Mar 4]. Available from:

<http://www.hcvguidelines.org/full-report/hcv-testing-and-linkage-care>

20. Global database on blood safety. In: Blood transfusion safety. [Internet]. 2011 [cited 2016 May 10]. Available from: http://www.who.int/bloodsafety/global_database/en/

21. International M of H and P [Egypt]; E-Z and A [Egypt]; and I. Egypt Health Issues Survey 2015. 2015;
22. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: Systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014;59(6):765–73.
23. Selvapatt N, Ward T, Bailey H, Bennett H, Thorne C, See LM, et al. Is antenatal screening for hepatitis C virus cost-effective? A decade's experience at a London centre. *J Hepatol* [Internet]. 2015;63(4):797–804. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.015>
24. Floreani A. Hepatitis C and pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2013;19(40):6714–20.
25. Platt L, Easterbrook P, Gower E, McDonald B, Sabin K, McGowan C, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: A global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2016;16(7):797–808. Available from:
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00485-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00485-5)
26. Mandorfer M, Schwabl P, Steiner S, Reiberger T, Peck-Radosavljevic M. Advances in the management of HIV/HCV coinfection. *Hepatol Int*. 2016;10(3):424–35.
27. Arends JE, Lieveld FI, Boeijen LL, De Kanter CTMM, Van Erpecum KJ, Salmon D, et al. Natural history and treatment of HCV/HIV coinfection: Is it time to change paradigms? *J Hepatol* [Internet]. 2015;63(5):1254–62. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.034>
28. Konstantinou D, Deutsch M. The spectrum of HBV/HCV coinfection: Epidemiology, clinical characteristics, viral interactions and management. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(2):221–8.
29. Houghton M. Discovery of the hepatitis C virus. *Liver Int*. 2009;29(SUPPL. 1):82–8.
30. Serum Alanine Aminotransferase of Donors in Relation to the Risk of Non-A, Non-B Hepatitis in Recipients. The Transfusion-Transmitted Viruses Study. *N Engl J Med*. 1981;
31. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis c infection. Guidelines. 2014;(April):124.
32. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36(5 I):35–46.

33. Pedroto I. VIH/Sida e Hepatites Víricas. Curso Intensivo 2014. 2014;
34. Ascione A, Tartaglione MT, Giuseppe Di Costanzo G. Natural history of chronic hepatitis C virus infection. *Dig Liver Dis*. 2007;39:S4–7.
35. Maasoumy B, Wedemeyer H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2012;26(4):401–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23199500>
36. Fletcher NF, McKeating JA. Hepatitis C virus and the brain. *J Viral Hepat* [Internet]. 2012;19(5):301–6. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1365-2893.2012.01591.x/asset/j.1365-2893.2012.01591.x.pdf?v=1&t=hjim9evp&s=49ccf4b24783ac5999e846b01f25fd775ca6ffdc>
37. Chhatwal J, He T, Lopez-Olivo MA. Systematic Review of Modelling Approaches for the Cost Effectiveness of Hepatitis C Treatment with Direct-Acting Antivirals. *Pharmacoeconomics*. 2016;(January 2011):1–17.
38. Pawlotsky J-M, Al E. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015;63:199–236.
39. van der Meer AJ, Wedemeyer H, Feld JJ, Dufour JF, Zeuzem S, Hansen BE, et al. Life expectancy in patients with chronic HCV infection and cirrhosis compared with a general population. *Jama* [Internet]. 2014;312(18):1927–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25387192>
40. Meer AJ Van Der, Heathcote EJ, Janssen HL a. Association Between Sustained Virological Response and All-Cause Mortality Among Patients With Chronic Hepatitis C and Advanced Hepatic Fibrosis. *J Am Med Assoc*. 2012;308(24):2584–93.
41. Simmons B, Saleem J, Heath K, Cooke GS, Hill A. Long-term treatment outcomes of patients infected with hepatitis C virus: A systematic review and meta-analysis of the survival benefit of achieving a sustained virological response. *Clin Infect Dis*. 2015;61(5):730–40.
42. Adinolfi LE, Guerrera B. All-oral interferon-free treatments: The end of hepatitis C virus story, the dream and the reality. *World J Hepatol*. 2015;7(22):2363–8.
43. Parekh PJ, Shiffman ML. The role of interferon in the new era of hepatitis C treatments.

Expert Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2014;8(6):649–56. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24758387>

44. Anand AC. Treatment of chronic hepatitis C: What is new? Apollo Med [Internet].

2014;11(2):93–102. Available from:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0976001614000520>

45. EMA. EPAR summary for the public. Sovaldi. [Internet]. [cited 2016 May 15]. Available

from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-

[_Summary_for_the_public/human/002798/WC500160599.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-Summary_for_the_public/human/002798/WC500160599.pdf)

46. EMA. EPAR summary for the public. Olysio. [Internet]. [cited 2016 May 30]. Available

from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-

[_Summary_for_the_public/human/002777/WC500167869.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-Summary_for_the_public/human/002777/WC500167869.pdf)

47. Daklinza C. EPAR summary for the public. Daklinza. [Internet]. [cited 2016 May 31]. p.

0–2. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-

[_Summary_for_the_public/human/003768/WC500172850.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-Summary_for_the_public/human/003768/WC500172850.pdf)

48. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley K V, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. N Engl J Med. 2013;368(20):1867–77.

49. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3. N Engl J Med. 2014;370:1993–2001.

50. Doss W, Shiha G, Hassany M, Soliman R, Fouad R, Khairy M, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for treating Egyptian patients with hepatitis C genotype 4. J Hepatol. 2015;63(3):581–5.

51. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: The COSMOS randomised study. Lancet. 2014;384(9956):1756–65.

52. Kwo P, Gane E, Peng C-Y, Pearlman B, Vireling J, Serfaty L, et al. Efficacy and safety of grazoprevir/elbasvir +/- RBV for 12 weeks in patients with HCV G1 or G4 infection who

previously failed peginterferon/RBV: C-edge treatment-experienced trial. *J Hepatol.* 2015;62:S674–5.

53. Lawitz E, Matusow G, DeJesus E, Yoshida EM, Felizarta F, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: A Phase 3 study (OPTIMIST-2). *Hepatology.* 2015;0(0):1–10.

54. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2014;370(3):211–21.

55. EMA. EPAR summary for the public. Harvoni. [Internet]. [cited 2016 May 31]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003850/WC500177997.pdf

56. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med.* 2014;370:1889–98.

57. Kowdley K V., Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV without Cirrhosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;140410220032007. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1402355>

58. AASLD/IDSA. Initial Treatment of HCV Infection [Internet]. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Available from: <http://www.hcvguidelines.org/full-report/initial-treatment-hcv-infection>

59. EMA. EPAR summary for the public. Viekirax. [Internet]. [cited 2016 May 31]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003839/WC500184000.pdf

60. Feld JJ, Kowdley K V, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;370(17):1594–603. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24720703>

61. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* [Internet].

- 2014;370(21):1983–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24795200>
62. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley K V., Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C with Cirrhosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;140411220115009. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1402869%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24725237>
63. Andreone P, Colombo MG, Enejosa J V., Koksai I, Ferenci P, Maieron A, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology*. 2014;147(2).
64. Hezode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniewska K, et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): A randomised, open-label trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2502–9.
65. T. Asselah, T. Hassanein, R.B. Qaqish, J.J. Feld, C. Hezode, S. Zeuzem, P. Ferenci, T. Pilot-Matias, Y. Yu NM. A Randomized, open-label study to evaluate efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir coadministered with ribavirin in adults with genotype 4 chronic hepatitis C infection and cirrhosis. *J Hepatol*. 2015;62:2278419.
66. Esmat G, Doss W, Qqish RB et al. Efficacy and Safety of Co-Formulated Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir with Ribavirin in Adults with Chronic HCV Genotype 4 Infection in Egypt (AGATE-II). 66th Annu Meet Am Assoc Study Liver Dis (AASLD) Novemb 13-17, 2015a; San Fr CA.
67. FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA warns of serious liver injury risk with hepatitis C treatments Viekira Pak and Technivie [Internet]. Press Release. [cited 2016 May 31]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm468634.htm>
68. Drummond M, Sculpher M, Claxton K, Stoddart G, Torrance G. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 4th ed. Oxford University, Press; 2015.
69. Pinto C, Miguel L. *Farmacoeconomia Métodos e Aplicações* (work in progress).

70. da Silva E, Pinto C, Sampaio C, Pereira J, Drummond M, Trindade R. Orientações metodológicas para estudos de avaliação económica de medicamentos. *Infarmed*. 1998;1–44.
71. Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM. Modeling good research practices - Overview: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-1. *Value Heal*. 2012;15(6):796–803.
72. Dusheiko GM, Roberts JA. Treatment of chronic type B and C hepatitis with interferon alfa: an economic appraisal. *Hepatology*. 1995;22(6):1863–73.
73. Bennett WG, Inoue Y, Beck JR, Wong JB, Pauker SG, Davis GL. Estimates of the Cost-Effectiveness of a Single Course of Interferon- α 2b in Patients with Histologically Mild Chronic Hepatitis C. *Ann Intern Med*. 1997;127(10):855–65.
74. Davis G, Balart L, Schiff E, Lindsay K, Bodenheimer H, Perrillo R, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant alpha-interferon. A multicentre randomized, controlled trial. The Hepatitis Interventional Therapy Group. *J Hepatol*. 1989;321:1501–6.
75. Lindsay K, Davis G, Schiff E, Bodenheimer H, Balart L, Dienstag J, et al. Response to higher doses of interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C: a randomized multicenter trial. *Hepatology*. 1996;24(5):1034–40.
76. Saracco G, Rosina F, Torrani Cerenzia M, Lattore V, Chiandussi L, Gallo V, et al. A randomized controlled trial of interferon alfa-2b as therapy for chronic non-A, non-B hepatitis. *J Hepatol*. 1990;11:43–9.
77. Metreau M. Results of long term interferon treatment in non A non B / C chronic active hepatitis. *Gut*. 1993;34:S112-3.
78. Poynard T, Bedossa P, Chevallier M, Mathurin P, Lemonnier C, Trepo C, et al. A comparison of three interferon alfa-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med*. 1995;332(22):1457–562.
79. Shepherd J, Jones J, Hartwell D, Davidson P, Price A, Waugh N. Interferon alpha (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2007;11(11):1–

224.

80. Red Book. Montvale, NJ: Medical Economics; 1995.

81. Kim WR, Poterucha JJ, Hermans JE, Therneau TM, Dickson ER, Evans RW, et al. Cost-Effectiveness of 6 and 12 Months of Interferon-alpha Therapy for Chronic Hepatitis C. *Ann Intern Med.* 1997;127:866–74.

82. National Center for Health Statistics. *Vital Statistics of the United States*, 1990. Vol. II. Mortality, Part A. Washington, DC. 1994.

83. Evans R. Liver transplantation in a managed care environment. *Liver Transplant Surg.* 1995;1(1):61–2.

84. Kim W, Therneau T, Dickson E, Evans R. Preoperative predictors of resource utilization in liver transplantation. *Clinical Transplants*. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory. 1995.

85. Drummond M, Stoddart G, Torrance G. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford: Oxford Medical Publications. 1987.

86. Davis GL, Beck JR, Farrell G, Poynard T. Prolonged treatment with interferon in patients with histologically mild chronic hepatitis C: a decision analysis. *J Viral Hepat.* 1998;(5):313–21.

87. Lin R, Roach E, Zimmerman M, Strasser S, Farrell C. Interferon alfa-2b for chronic hepatitis C effects of dose increment and duration of treatment on response rates. Results of the first multicentre Australian trial. *J Hepatol.* 1995;487–96.

88. Younossi ZM, Singer ME, McHutchison JG, Shermock KM. Cost effectiveness of interferon alpha2b combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1999;30(5):1318–24.

89. Mchutchison J, Gordon S, Schiff E, Shiffman M, Lee W, Rustgi V, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med.* 1998;339(21):1485–92.

90. Brillanti S, Garson J, Foli M, Whitby K, Deaville R, Masci C, et al. A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon-alpha for interferon-alpha resistant chronic

hepatitis C. *Gastroenterology*. 1994;812–7.

91. Schavrez R, Ando Y, Sonnerberg A, Weiland O, Trepo C, Shiffman M. Combination treatment with interferon alfa-2b and ribavirin for chronic hepatitis C in patients who have failed to achieve sustained response to interferon alone: Swedish experience. *J Hepatol*. 1995;17–21.

92. Davis G, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon S, Trepo C, et al. Interferon a-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl JMed*. 1998;1493–9.

93. Wong JB, Davis GL, Pauker SG. Cost effectiveness of ribavirin/interferon alfa-2b after interferon relapse in chronic hepatitis C. *Am J Med*. 2000;108(5):366–73.

94. Wong JB, Bennett WG, Koff RS, Pauker SG. Pretreatment evaluation of chronic hepatitis C: risks, benefits, and costs. *Jama*. 1998;280(24):2088–93.

95. Wong JB, Poynard T, Ling M, Ph D, Albrecht JK. Cost-Effectiveness of 24 or 48 Weeks of Interferon alpha-2b Alone or With Ribavirin as Initial Treatment of Chronic Hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(6):1524–30.

96. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon α 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet*. 1998;352(9138):1426–32.

97. Buti M, Casado M, Fosbrook L. Cost-effectiveness of combination therapy for naive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2000;651–8.

98. Sennfalt K, Reichard O, Hultkrantz R, Wong JB, Jonsson D. Cost-effectiveness of interferon alfa-2b with and without ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in Sweden. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36(8):870–6.

99. Stein K, Rosenberg W, Wong J. Cost effectiveness of combination therapy for hepatitis C: a decision analytic model. *Gut*. 2002;253–8.

100. Siebert U, Sroczynski G, Rossol S, Wasem J, Ravens-Sieberer U, Kurth B, et al. Cost effectiveness of peginterferon α -2b plus ribavirin versus interferon α -2b plus ribavirin for

initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut*. 2003;52:425–32.

101. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358(9286):958–65.

102. San Miguel R, Mar J, Cabases JM, Guillen-Grima F, Buti M. Cost-effectiveness analysis of therapeutic strategies for patients with chronic hepatitis C previously not responding to interferon. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(6):765–73.

103. Miguel RS, Guillen F, Cabases JM, Buti M. Meta-analysis: combination therapy with interferon-alpha 2a/2b and ribavirin for patients with chronic hepatitis C previously non-responsive to interferon. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(9):1611–21.

104. Salomon JA, Weinstein MC, Hammitt JK, Goldie SJ. Cost-effectiveness of Treatment for Chronic Hepatitis C Infection in an Evolving Patient Population. *J Am Med Assoc* [Internet]. 2003;290(2):228–37. Available from:

<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0->

0038352047&partnerID=40&md5=b2ab3f6f4fe4918b9c599a5644262534

105. Salomon JA, Weinstein MC, Hammitt JK, Goldie SJ. Empirically calibrated model of hepatitis C virus infection in the United States. *Am J Epidemiol*. 2002;156(8):761–73.

106. Ishida H, Inoue Y, Wong JB, Okita K. Cost-effectiveness of ribavirin plus interferon alpha-2b for either interferon relapsers or non-responders in chronic hepatitis C: A Japanese trial. *Hepatol Res*. 2004;28(3):125–36.

107. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med*. 1999;174–81.

108. Oka H, Kurioka N, Kim K. Prospective study of early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1990;680–7.

109. Sullivan SD, Jensen DM, Bernstein DE, Hassanein TI, Foster GR, Lee SS, et al. Cost-effectiveness of combination peginterferon alpha-2a and ribavirin compared with

interferon alpha-2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(2):1490–6.

110. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997;112(2):463–72.

111. Yano M, Kumada H, Kage M, Ikeda K, Shimamatsu K, Inoue O, et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1996;23(6):1334–40.

112. Ascher N, Lake J, Emond J, Roberts J. Liver transplantation for hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology*. 1994;(20):24S–27S.

113. Detre K, Belle S, Lomardero M. Liver transplantation for chronic viral hepatitis. *Viral Hepat Rev*. 1996;2219–28.

114. Kilpe V, Krakauer H, Wren R. An analysis of liver transplantation experience from 37 transplant centers as reported to Medicare. *Transplantation*. 1993;(56):554–61.

115. Fried M, Shiffman M, Reddy K. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:975–82.

116. Sullivan S, Craxi A, Alberti A, Giuliani G, Carli C, Wintfeld N, et al. Cost Effectiveness of Peginterferon α -2a Plus Ribavirin versus Interferon α -2b Plus Ribavirin as Initial Therapy for Treatment-Naïve Chronic Hepatitis C. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(4):257–65.

117. Munari L, Picciotto A. Recombinant interferon alpha-2b therapy of chronic hepatitis C in Italy: an economic analysis. *FORUM Trends Exp Clin Med*. 1996;347–53.

118. Siebert U, Sroczynski G, Wasem J, Greiner W, Ravens-Sieberer U, Aidelburger P, et al. Using competence network collaboration and decision-analytic modeling to assess the cost-effectiveness of interferon alpha-2b plus ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C in Germany. *Eur J Heal Econ*. 2005;6(2):112–23.

119. Malone D, Poordad F. Cost-Efficacy Analysis of Peginterferon alfa-2b plus Ribavirin Compared With Peginterferon alfa-2a plus Ribavirin for the Treatment of Chronic Hepatitis C. *J Manag Care Pharm*. 2005;11(8):687–94.

120. Grieve R, Roberts J, Wright M, Sweeting M, DeAngelis D, Rosenberg W, et al. Cost

effectiveness of interferon alpha or peginterferon alpha with ribavirin for histologically mild chronic hepatitis C. *Gut*. 2006;55(9):1332–8.

121. Grieve R, Roberts J. Economic evaluation for hepatitis C [Abstract]. *Acta Gastroenterol Belg*. 2002;65(2):104–9. ST–Economic evaluation for hepatitis C.

122. Wright M, Forton D, Main J, Goldin R, Torok E, Tedder R, et al. Treatment of histologically mild hepatitis C virus infection with interferon and ribavirin: A multicentre randomized controlled trial. *J Viral Hepat*. 2005;12(1):58–66.

123. Wright M, Grieve R, Roberts J, Main J, Thomas HC, UK Mild Hepatitis C Trial Investigators. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2006;10(21):1–113, iii.

124. Wright M. Measurement and determinants of the natural history of liver fibrosis in hepatitis C virus infection: a cross sectional and longitudinal study. *Gut*. 2003;52(4):574–9.

125. Hornberger J, Farci P, Prati D, Zeuzem S, Green J, Patel KK. The economics of treating chronic hepatitis C patients with peginterferon alpha-2a (40 kDa) plus ribavirin presenting with persistently normal aminotransferase. *J Viral Hepat*. 2006;13(6):377–86.

126. Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy K, Pockros P, Prati D, et al. Peginterferon Alfa-2a (40 Kilodaltons) and Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C and Normal Aminotransferase Levels. *Gastroenterology*. 2004;1724–32.

127. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Diodati G, Tremolada F, Nevens F, et al. Effectiveness of interferon alfa on incidence of hepatocellular carcinoma and decompensation in cirrhosis type C. *J Hepatol*. 1997;27(1):201–5.

128. de Jongh F, Janssen H, de Man R, Hop W, Schalm S, van Blankenstein M. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. *Gastroenterology*. 1992;1630–5.

129. Tremolada F, Casarin C, Alberti A, Drago C, Tagger A, Ribero M, et al. Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. *J Hepatol*. 1992;273–81.

130. Takahashi M, Yamada G, Miyamoto R, Doi T, Endo H, Tsuji T. Natural course of

chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 1993;240–3.

131. Chong C, Gulamhussein A, Heathcote E, Lilly L, Sherman M, Naglie G, et al. Health-state utilities and quality of life in hepatitis C patients. *Am J Gastroenterol*. 2003;630–8.

132. Bernfort L, Sennfalt K, Reichard O. Cost-effectiveness of peginterferon alfa-2b in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C in Sweden. *Scand J Infect Dis*. 2006;38(6–7):497–505.

133. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(3):645–52.

134. Reichard O, Norkrans G, Fryden A, Braconier JH, Sonnerborg A, Weiland O. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alpha-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. The Swedish Study Group. *Lancet*. 1998;351(9096):83–7.

135. Christensen E, Krintel J, Hansen S, Johansen J, Juhl E. Prognosis after the first episode of gastrointestinal bleeding or coma in cirrhosis. Survival and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol*. 1989;999–1006.

136. Graffeo M, Buffoli F, Lanzani G, Donato F, Cesari P, Benedini D, et al. Survival after endoscopic sclerotherapy for oesophageal varices in cirrhotics. *Am J Gastroenterol*. 1994;1815–22.

137. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med*. 1993;(328):1797–801.

138. Gane E, Portmann B, Naoumov N, Smith H, Underhill J, Donaldson P, et al. Long-Term Outcome of Hepatitis C Infection After Liver Transplantation. *N Engl J Med*. 1996;334(13):815–20.

139. Lin W, Tarn Y-H, Tang S-L. Cost-utility analysis of different peg-interferon alpha-2b plus ribavirin treatment strategies as initial therapy for naïve Chinese patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2006;24(10):1483–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17081165>

140. Lee SD, Yu ML, Cheng PN, Lai MY, Chao YC, Hwang SJ, et al. Comparison of a 6-month course peginterferon alpha-2b plus ribavirin and interferon alpha-2b plus ribavirin in treating Chinese patients with chronic hepatitis C in Taiwan. *J Viral Hepat.* 2005;12(3):283–91.
141. Yu ML, Dai CY, Lin ZY, Lee LP, Hou NJ, Hsieh MY, et al. A randomized trial of 24- vs. 48-week courses of PEG interferon alpha-2b plus ribavirin for genotype-1b-infected chronic hepatitis C patients: A pilot study in Taiwan. *Liver Int.* 2006;26(1):73–81.
142. Bruno S, Cammà C, Di Marco V, Rumi M, Vinci M, Camozzi M, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C: A randomized controlled trial. *J Hepatol.* 2004;41(3):474–81.
143. Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, et al. Extended Treatment Duration for Hepatitis C Virus Type 1: Comparing 48 Versus 72 Weeks of Peginterferon-Alfa-2a Plus Ribavirin. *Gastroenterology.* 2006;130(4):1086–97.
144. Ikeda K, Kumada H, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, et al. A randomized controlled trial of interferon-alpha in patients with cirrhosis caused by 2a/2b genotype hepatitis C virus [2]. *J Hepatol.* 1998;28(5):910–1.
145. Benckert C, Jonas S, Thelen A, Spinelli A, Schumacher G, Heise M, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Prognostic parameters. *Transplant Proc.* 2005;37(4):1693–4.
146. McHutchison JG, Ware JE, Bayliss MS, Pianko S, Albrecht JK, Cort S, et al. The effects of interferon alpha-2b in combination with ribavirin on health related quality of life and work productivity. *J Hepatol [Internet].* 2001;34(1):140–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11211891>
147. Yeh WS, Armstrong EP, Skrepnek GH, Malone DC. Peginterferon alfa-2a versus peginterferon alfa-2b as initial treatment of hepatitis C virus infection: a cost-utility analysis from the perspective of the Veterans Affairs Health Care System. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2007;27(6):813–24.
148. Hadziyannis S, Sette JH, Morgan T, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al.

Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004;140:346–55.

149. Lidgren M, Hollander A, Weiland O, Jönsson B. Productivity improvements in hepatitis C treatment: impact on efficacy, cost, cost-effectiveness and quality of life. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42(7):867–77.

150. Hollander A, Foster G, Weiland O. Health related quality of life prior to, during and after combination therapy with interferon and ribavirin in unselected Swedish patients with chronic hepatitis C. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41:577–85.

151. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet.* 1997;349:825–32.

152. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol.* 2004;40(6):993–9.

153. Gerkens S, Nechelpuut M, Annemans L, Peraux B, Mouchart M, Beguin C, et al. A health economic model to assess the cost-effectiveness of PEG IFN alpha-2a and ribavirin in patients with mild chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2007;14(8):523–36.

154. Annemans L, Warie H, Nechelpuut M, Peraux B. A health economic model to assess the long term effects and cost-effectiveness of PEG IFN alpha-2a in hepatitis C virus infected patients [Abstract]. *Acta Gastroenterol Belg.* 2004;67(1):1–8.

155. Alberti A. What is mild chronic hepatitis C? *Hepatol Rev.* 2005;2:19–23.

156. Wong J, Nevens F. Cost-effectiveness of peginterferon alfa- 2b plus ribavirin compared to interferon alfa-2b plus ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C in Belgium [Abstract]. *Acta Gastroenterol Belg.* 2002;65(2):110–1.

157. Nakamura J, Kobayashi K, Toyabe S-I, Aoyagi Y, Akazawa K. The cost-effectiveness of the new protocol reflecting rapid virologic response to peginterferon alpha-2b and ribavirin for chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19(9):733–9.

158. Yousuf M, Nakano Y, Tanaka E, Sodeyama T, Kiyosawa K. Persistence of viremia in patients with type-C chronic hepatitis during long-term follow-up. *Scand J Gastroenterol.*

1993;27:812–6.

159. Kobayashi M, Tanaka E, Sodeyama T, Urushihara A, Matsumoto A, Kiyosawa K. The natural course of chronic hepatitis C: a comparison between patients with genotype 1 and 2 hepatitis C virus. *Hepatology*. 1996;23:695–9.

160. Shibata M, Morizane T, Uchida T, Yamagami T, Onozuka Y, Nakano M, et al. Irregular regeneration of hepatocytes and risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis and cirrhosis with hepatitis-C-virus infection. *Lancet*. 1998;351(9118):1773–7.

161. Kaneko S, Unoura M, Takeuchi M, Terasaki S, Ogino H, Matsushita E, et al. The role of hepatitis C virus in hepatocellular carcinoma in Japan. *Intervirology*. 1994;37:108–13.

162. Serfaty L, Aumaître H, Chazouillères O, Bonnand AM, Rosmorduc O, Poupon RE, et al. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology*. 1998;27(5):1435–40.

163. Kato Y, Nakata K, Omagari K, Furukawa R, Kusumoto Y, Mori I, Tajima H, Tanioka H, Yano M NS. Risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis in Japan. Analysis of infectious hepatitis viruses. *Cancer*. 1994;74(8):2234–2238.

164. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, Morimoto H, Takeda T, Nakajima S, et al. Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet*. 1995;346(8982):1051–5.

165. Ikeda K, Saitoh S, Koida I, Arase Y, Tsubota A, Chayama K, et al. A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology*. 1993;18:47–53.

166. Tanaka K, Sakai H, Hashizume M, Hirohata T. A long-term follow-up study on risk factors for hepatocellular carcinoma among Japanese patients with liver cirrhosis. *Jpn J Cancer Res*. 1998;89:1241–50.

167. Miyakawa H, Izumi N, Marumo F, Sato C. Roles of alcohol, hepatitis virus infection, and gender in the development of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Alcohol Exp Res*. 1996;20(1):A91–4.

168. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, et al. Efficacy of 24

- weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol.* 2006;44(1):97–103.
169. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci G, Carretta V, Persico M, et al. Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin for 12 vs. 24 Weeks in HCV Genotype 2 or 3. *N Engl J Med.* 2005;352:2609–17.
170. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology.* 2006;43(6):1303–10.
171. Benvegnu L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut.* 2004;53(5):744–9.
172. Grishchenko M, Grieve RD, Sweeting MJ, De Angelis D, Thomson BJ, Ryder SD, et al. Cost-effectiveness of pegylated interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C treated in routine clinical practice. *Int J Technol Assess Health Care.* 2009;25(2):171–80.
173. Ryder S, Irving W, Jones D, Neal I K, Underwood J. Progression of hepatic fibrosis in patients with hepatitis C: a prospective repeat liver biopsy study. *Gut.* 2004;53(3):451–5.
174. Sweeting MJ, De Angelis D, Neal KR, Ramsay ME, Irving WL, Wright M, et al. Estimated progression rates in three United Kingdom hepatitis C cohorts differed according to method of recruitment. *J Clin Epidemiol.* 2006;59(2):144–52.
175. Longworth L, Bryan S. An empirical comparison of EQ-5D and SF-6D in liver transplant patients. *Health Econ.* 2003;12(12):1061–7.
176. Saab S, Hunt D, Stone M, McClune A, Tong M. Timing of Hepatitis C Antiviral Therapy in Patients with Advanced Liver Disease: A Decision Analysis Model. *Liver Transplant.* 2010;16:748–59.
177. Drug Topics Red Book 2009. Montvale, NJ: Medical Economics; 2009.
178. Thein HH, Krahn M, Kaldor JM, Dore GJ. Estimation of utilities for chronic hepatitis C from SF-36 scores. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(3):643–51.
179. Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a

- significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology*. 1998;27(1):209–12.
180. Bonkovsky HL, Woolley JM. Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. *Hepatology*. 1999;29(1):264–70.
181. Córdoba J, Flavià M, Jacas C, Sauleda S, Esteban JI, Vargas V, et al. Quality of life and cognitive function in hepatitis C at different stages of liver disease. *J Hepatol*. 2003;39(2):231–8.
182. Iwasaki Y, Tanaka H, Ikeada H, Okamoto R-I, Araki Y, Yabushita K, et al. Efficacy and cost-effectiveness of consensus interferon monotherapy with high-dose induction for hepatitis C patients with genotype 2. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(1):79–90.
183. Tong M, Reddy K, Lee W, Pockros P, Hoefs J, Keeffe E, et al. Treatment of chronic hepatitis C with consensus interferon : a multicenter, randomized, controlled trial. *Hepatology*. 1997;26(3):747–54.
184. Singer ME, Younossi ZM. Cost effectiveness of screening for hepatitis C virus in asymptomatic, average-risk adults. *Am J Med*. 2001;111(8):614–21.
185. Krahn M, Wong JB, Heathcote J, Scully L, Seeff L. Estimating the prognosis of hepatitis C patients infected by transfusion in Canada between 1986 and 1990. *Med Decis Mak*. 2004;24:20–9.
186. Roberts MS, Angus DC, Bryce CL, Valenta Z, Weissfeld L. Survival after liver transplantation in the United States: A disease-specific analysis of the UNOS database. *Liver Transplant*. 2004;10(7):886–97.
187. Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, Sangiovanni A, De Fazio C, Tommasini M, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1991;325:675–80.
188. Liu S, Cipriano LE, Holodniy M, Owens DK, Goldhaber-Fiebert JD. New Protease Inhibitors for the Treatment of Chronic Hepatitis C. *Ann Intern Med*. 2012;156:279–90.
189. McHutchison J, Lawitz E, Shiffman M, Muir A, Galler G, McCone J. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med*.

2009;361:580–93.

190. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2405–16.

191. Poordad F, McCone J, Bacon B, Bruno S, Manns M, Sulkowski M, et al. Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med*. 2011;(364):1195–206.

192. Nyman JA, Barleen NA, Dowd BE, Russell DW, Coons SJ, Sullivan PW. Quality-of-Life Weights for the US Population: Self-Reported Health Status and Priority Health Conditions, by Demographic Characteristics. *Med Care* [Internet]. 2007;45(7):618–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17571010>

193. Manuscript A. Preference-Based EQ-5D Index Scores for Chronic Conditions in the United States. *Med Decis Mak*. 2006;26(4):410–20.

194. Sherman KE, Sherman SN, Chenier T, Tsevat J. Health values of patients with chronic hepatitis C infection. *Arch Intern Med*. 2004;164:2377–82.

195. McLernon DJ, Dillon J, Donnan PT. Health-State Utilities in Liver Disease: A Systematic Review. *Med Decis Mak*. 2008;28:582–92.

196. Cammà C, Petta S, Enea M, Bruno R, Bronte F, Capursi V, et al. Cost-effectiveness of boceprevir or telaprevir for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2012;56(3):850–60.

197. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna K V., Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009;461(7262):399–401.

198. Bacon B, Gordon S, Lawitz E, Marcellin P, Poordad F. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1207–17.

199. Moreno C, Deltenre P, Pawlotsky JM, Henrion J, Adler M, Mathurin P. Shortened treatment duration in treatment-naïve genotype 1 HCV patients with rapid virological response: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2010;52(1):25–31.

200. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Technology appraisal

- guidance 2010. Peginterferon alfa and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. 2010.
201. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2417–28.
202. Gellad ZF, Muir AJ, McHutchison JG, Sievert W, Sharara AI, Brown KA, et al. Cost-effectiveness of truncated therapy for hepatitis C based on rapid virologic response. *Value Heal*. 2012;15(6):876–86.
203. Andriulli A, Mangia A, Iacobellis A, Ippolito A, Leandro G, Zeuzem S. Meta-analysis: The outcome of anti-viral therapy in HCV genotype 2 and genotype 3 infected patients with chronic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(4):397–404.
204. Kamal SM, El Kamary SS, Shardell MD, Hashem M, Ahmed IN, Muhammadi M, et al. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with genotype 4 chronic hepatitis C: The role of rapid and early virologic response. *Hepatology*. 2007;46(6):1732–40.
205. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Solá R, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med*. 2007;357(2):124–34.
206. Nainan O V, Alter MJ, Kruszon-Moran D, Gao F-X, Xia G, McQuillan G, et al. Hepatitis C virus genotypes and viral concentrations in participants of a general population survey in the United States. *Gastroenterology*. 2006;131(2):478–84.
207. Younossi ZM, Boparai N, McCormick M, Price LL, Guyatt G. Assessment of utilities and health-related quality of life in patients with chronic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(2):579–83.
208. Elbasha EH, Chhatwal J, Ferrante SA, El Khoury AC, Laires PA. Cost-effectiveness analysis of boceprevir for the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in Portugal. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013;11(1):65–78.
209. Vierling J, Flamm S, Gordon S, Lawitz E, Bronowicki J, Davis M, et al. Efficacy of boceprevir in prior null responders to peginterferon/ribavirin: the PROVIDE study. *Hepatology*. 2011;54:766A.
210. Ferrante SA, Chhatwal J, Brass CA, El Khoury AC, Poordad F, Bronowicki J-P, et al.

Boceprevir for previously untreated patients with chronic hepatitis C Genotype 1 infection: A US-based cost-effectiveness modeling study. *BMC Infect Dis.* 2013;13(1).

211. Buti M, Medina M, Casado MA, Wong JB, Fosbrook L, Esteban R. A cost-effectiveness analysis of peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of naive patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(5):687–94.

212. Cammà C, Petta S, Cabibbo G, Ruggeri M, Enea M, Bruno R, et al. Cost-effectiveness of boceprevir or telaprevir for previously treated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2013;59(4):658–66.

213. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, Thorpe M, Von Overbeck J, Lloyd AR, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2001;34(4 I):809–16.

214. Cammà C, Marco V Di, Cabibbo G, Latteri F, Sandonato L, Parisi P, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A comparison of BCLC, CLIP and GRETCH staging systems. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(1):62–75.

215. Angelico M, Cillo U, Fagioli S, Gasbarrini A, Gavrila C, Marianelli T, et al. Liver Match, a prospective observational cohort study on liver transplantation in Italy: Study design and current practice of donor-recipient matching. *Dig Liver Dis.* 2011;43(2):155–64.

216. Guido M, Fagioli S, Tessari G, Burra P, Leandro G, Boccagni P, et al. Histology predicts cirrhotic evolution of post transplant hepatitis C. *Gut.* 2002;50:697–700.

217. Benvegnù L, Noventa F, Bernardinello E, Pontisso P, Gatta A, Alberti A. Evidence for an association between the aetiology of cirrhosis and pattern of hepatocellular carcinoma development. *Gut.* 2001;48(1):110–5.

218. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44(1):217–31.

219. Hagan LM, Yang Z, Ehteshami M, Schinazi RF. All-oral, interferon-free treatment for chronic hepatitis C: Cost-effectiveness analyses. *J Viral Hepat.* 2013;20(12):847–57.

220. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: A meta-analysis and meta-regression. *Hepatology.*

2008;48(2):418–31.

221. Davis GL, Albright JE, Cook SF, Rosenberg DM. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States. *Liver Transplant*. 2003;9(4):331–8.

222. Coffin PO, Scott JD, Golden MR, Sullivan SD. Cost-effectiveness and population outcomes of general population screening for hepatitis C. *Clin Infect Dis*. 2012;54(9):1259–71.

223. Center for Quality Management in Public Health. State of Care for Veterans with Chronic Hepatitis C. Palo Alto, California: US Department of Veterans Affairs, Public Health Strategic Health Care Group, Center for Quality Management in Public Health. 2010.

224. Blázquez-Pérez A, San Miguel R, Mar J. Cost-effectiveness analysis of triple therapy with protease inhibitors in treatment-naïve hepatitis C patients. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(10):919–31.

225. Townsend R, McEwan P, Kim R, Yuan Y. Structural frameworks and key model parameters in cost-effectiveness analyses for current and future treatments of chronic hepatitis C. *Value Heal*. 2011;14(8):1068–77.

226. Planas R, Ballesté B, Álvarez MA, Rivera M, Montoliu S, Galeras JA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol*. 2004;40(5):823–30.

227. Chhatwal J, Ferrante SA, Brass C, El Khoury AC, Burroughs M, Bacon B, et al. Cost-effectiveness of boceprevir in patients previously treated for chronic hepatitis C genotype 1 infection in the United States. *Value Heal*. 2013;16(6):973–86.

228. Gentilini P, Laffi G, La Villa G, Romanelli R, Buzzelli G, Casini-Raggi V, et al. Long course and prognostic factors of virus-induced cirrhosis of the liver. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:66–72.

229. Bruno S, Silini E, Crosignani A, Borzio F, Leandro G, Bono F, et al. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A prospective study. *Hepatology*. 1997;25(3):754–8.

230. Tateyama M, Yatsushashi H, Taura N, Motoyoshi Y, Nagaoka S, Yanagi K, et al.

Alpha-fetoprotein above normal levels as a risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus. *J Gastroenterol.* 2011;46(1):92–100.

231. Wolfe RA, Roys EC, Merion RM. Trends in Organ Donation and Transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant.* 2010;10(4p2):961–72.

232. Lang K, Danchenko N, Gondek K, Shah S, Thompson D. The burden of illness associated with hepatocellular carcinoma in the United States. *J Hepatol.* 2009;50(1):89–99.

233. McAdam-Marx C, McGarry LJ, Hane CA, Biskupiak J, Deniz B, Brixner DI. All-cause and incremental per patient per year cost associated with chronic hepatitis C virus and associated liver complications in the United States: a managed care perspective. *J Manag Care Pharm* [Internet]. 2011;17(7):531–46. Available from: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=21870894&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnpapers3://publication/uuid/48AE338F-B3B0-42C9-8755-A8BCF4F32712>

234. Davis KL, Mitra D, Medjedovic J, Beam C, Rustgi V. Direct economic burden of chronic hepatitis C virus in a United States managed care population. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(2):e17–24.

235. Hanmer J, Lawrence W, Anderson J, Kaplan R, Fryback D. Report of Nationally Representative Values for the Noninstitutionalized US Adult Population for 7 Health-Related Quality-of-Life Scores. *Med Decis Mak.* 2006;26:391–400.

236. Barros FM, Cheinquer H, Tsuchiya CT, Santos EA. Cost-effectiveness analysis of treatment with peginterferon-alfa-2a versus peginterferon-alfa-2b for patients with chronic hepatitis C under the public payer perspective in Brazil. *Cost Eff Resour Alloc.* 2013;11(1):25.

237. Gines P, Quintero E, Arroyo V. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology.* 1987;(7):122–8.

238. Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, Lampasi F, Di Costanzo GG, Lanza AG, et al. Peginterferon Alfa-2a Plus Ribavirin Is More Effective Than Peginterferon Alfa-2b Plus Ribavirin for Treating Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology.*

2010;138(1):116–22.

239. Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, D'Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, et al. Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2010;138(1):108–15.

240. Yenice N, Mehtap O, Gümrah M, Arican N. The efficacy of pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Turk J Gastroenterol*. 2006;17(2):94–8.

241. Scotto G, Fazio V, Fornabaio C, Tartaglia A, Di Tullio R, Saracino A, et al. Peg-interferon alpha-2a versus Peg-interferon alpha-2b in nonresponders with HCV active chronic hepatitis: a pilot study. *J Interf Cytokine Res*. 2008;28(10):623–9.

242. Berak H, Kolakowska-Rzadzka, A Wasilewski M. Randomized, open label trial comparing efficacy and safety of pegylated interferon alfa 2b vs alfa 2b treatment of patients with chronic hepatitis C infected with non 2/3 genotypes - final analysis. *J Hepatol*. 2007;(46):S217–8.

243. Kolakowska A, Berak H, Wasilewski M. Relevance between fibrosis and response to treatment with peginterferon alfa2a vs alfa2b with ribavirin in chronic hepatitis C genotype 3 patients. Randomized open label study. *Hepatology*. 2008;(48):878A.

244. Sullivan SD, Green J, Patel KK. Comparison of the cost-effectiveness of peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS®) plus ribavirin (COPEGUS®) versus interferon alfa-2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Value Heal*. 2003;6(3):262.

245. Younossi Z, McCormick M, Boparai N. Impact of chronic liver disease on patients' utilities. *Gastroenterology*. 1999;(116):A1292.

246. Turnes J, Romero-Gómez M, Planas R, Solà R, García-Samaniego J, Diago M, et al. Pharmacoeconomic analysis of the treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa-2a or peginterferon alfa-2b plus ribavirin in Spain. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36(9):555–64.

247. Sánchez-Tapias JM, Diago M, Escartín P, Enríquez J, Romero-Gómez M, Bárcena R, et al. Peginterferon-Alfa2a Plus Ribavirin for 48 Versus 72 Weeks in Patients With Detectable Hepatitis C Virus RNA at Week 4 of Treatment. *Gastroenterology*. 2006;131(2):451–60.

248. Awad T, Thorlund K, Hauser G, Stimac D, Mabrouk M, Gluud C. Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C: systematic review of randomized trials. *Hepatology*. 2010;51(4):1176–84.
249. Pereira A. Health and economic consequences of HCV lookback [Abstract]. *Transfus*. 2001;41:832–9.
250. Gisbert R, Brosa M. Base de datos de costes sanitarios. Barcelona: Soikos. 2004.
251. Cure S, Bianic F, Gavart S, Curtis S, Lee S, Dusheiko G. Cost-effectiveness of telaprevir in combination with pegylated interferon alpha and ribavirin in previously untreated chronic hepatitis C genotype 1 patients. *J Med Econ*. 2014;17(1):65–76.
252. Hartwell D, Jones J, Baxter L, Shepherd J. Peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C in patients eligible for shortened treatment, re-treatment or in HCV/HIV co-infection: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2011;15(17):1–210.
253. McHutchison J, Everson G, Gordon S, Jacobson I, Sulkowski M, Kauffman R, et al. Telaprevir with Peginterferon and Ribavirin for Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med*. 2009;360:1827–38.
254. Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, et al. Telaprevir and Peginterferon with or without Ribavirin for Chronic HCV Infection. *N Engl J Med*. 2009;360:1839–50.
255. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, et al. Efficacy of boceprevir , an NS3 protease inhibitor , in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label , randomised , multicentre phase 2 trial. *Lancet*. 2010;376:705–16.
256. Younossi ZM, Singer ME, Mir HM, Henry L, Hunt S. Impact of interferon free regimens on clinical and cost outcomes for chronic hepatitis C genotype 1 patients. *J Hepatol*. 2014;60(3):530–7.
257. Ratcliffe J, Longworth L, Young T, Bryan S. Assessing Health-Related Quality of Life Pre- and Post-Liver Transplantation : A Prospective Multicenter Study. *Liver Transpl*.

2002;8(3):263–70.

258. Cure S, Bianic F, Gavart S, Curtis S, Lee S, Dusheiko G. Cost-effectiveness of telaprevir in combination with pegylated interferon alpha and ribavirin in treatment-experienced chronic hepatitis C genotype 1 patients. *J Med Econ*. 2014;17(1):77–87.

259. Shepherd J, Jones J, Hartwell D, Davidson P, Price A, Waugh N. Interferon alfa (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2007;11(11):1–228.

260. Petta S, Cabibbo G, Enea M, Macaluso FS, Plaia A, Bruno R, et al. Cost-effectiveness of sofosbuvir-based triple therapy for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2014;59(5):1692–705.

261. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection. *N Engl J Med*. 2013;368:1878–87.

262. Brogan AJ, Talbird SE, Thompson JR, Miller JD, Rubin J, Deniz B. Cost-effectiveness of telaprevir combination therapy for chronic hepatitis C. *PLoS One*. 2014;9(3):1–11.

263. Thuluvath P, Guidinger M, Funge J, Johnson L, Rayhill S, Pelletier S. Liver Transplantation in the United States , 1999 – 2008. *Am J Transpl*. 2010;10(Part 2):1003–19.

264. Darbinian J, Velez F, Quesenberry C, Ray G, Deniz B, Manos M. The effect of hepatitis C treatment response on medical costs: a 5-year longitudinal analysis in a managed care setting. Poster presented at the 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, MA.; 2010.

265. Hagan LM, Sulkowski MS, Schinazi RF. Cost analysis of sofosbuvir/ribavirin versus sofosbuvir/simeprevir for genotype 1 hepatitis C virus in interferon-ineligible/intolerant individuals. *Hepatology*. 2014;60(1):37–45.

266. Cortesi PA, Ciaccio A, Rota M, Lim JK, De Salvia S, Okolicsanyi S, et al. Management of treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 patients: a cost-effectiveness analysis of treatment options. *J Viral Hepat*. 2015;22(2):175–83.

267. Okolicsanyi S, Ciaccio A, Rota M. Generation and Performance of Outcome Indicators in Liver Disease: the Value Based Medicine in Hepatology Study (V.B.M.H.). *Hepatology*. 2013;58(S1):1195A.
268. Alazawi W, Cunningham M, Dearden J, Foster GR. Systematic review: Outcome of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(3):344–55.
269. Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Bronowicki JP, Manns MP, Bacon BR, et al. Safety and efficacy of boceprevir/peginterferon/ribavirin for HCV G1 compensated cirrhotics: Meta-analysis of 5 trials. *J Hepatol* [Internet]. 2014;61(2):200–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.03.022>
270. Cortesi PA, Scalone L, Ciampichini R, Cozzolino P, Cesana G, Mantovani LG, et al. The impact of type of liver conditions on the patients' health related quality of life. *Value Heal*. 2013;16(7):A500.
271. Cucchetti A, Trevisani F, Cescon M, Ercolani G, Farinati F, Poggio P Del, et al. Cost-effectiveness of semi-annual surveillance for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients of the Italian Liver Cancer population. *J Hepatol*. 2012;56(5):1089–96.
272. Scalone L, Fagioli S, Ciampichini R, Gardini I, Bruno R, Pasulo L, et al. The societal burden of chronic liver diseases: results from the COME study. *Hepatol*. 2012;56(2):S11–2.
273. Petta S, Cabibbo G, Enea M, Macaluso FS, Plaia A, Bruno R, et al. Personalized cost-effectiveness of boceprevir-based triple therapy for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2014;46(10):936–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2014.06.009>
274. Vellopoulou A, van Agthoven M, van der Kolk A, de Knecht RJ, Berdeaux G, Cure S, et al. Cost Utility of Telaprevir-PR (Peginterferon-Ribavirin) Versus Boceprevir-PR and Versus PR Alone in Chronic Hepatitis C in The Netherlands. *Appl Health Econ Health Policy*. 2014;12(6):647–59.
275. Verdonk RC, Berg AP Van Den, Slooff MJH, Porte RJ, Haagsma EB. Liver transplantation : an update. *Neth J Med*. 2007;65(10):372–80.

276. Van Rooijen E, Hotho D, Van Agthoven M, Van der Kolk A, Hansen B, De Knegt R, et al. The cost and quality of life of hepatitis C in the Netherlands. International Society for Pharmaco-economics and Outcome research. Abstract presented in October 2011. 2011.
277. Warren E, Wright A, Jones B. Cost-effectiveness of telaprevir in patients with genotype 1 hepatitis C in australia. *Value Heal*. 2014;17(8):792–800.
278. San Miguel R, Gimeno-Ballester V, Blázquez A, Mar J. Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir-based regimens for chronic hepatitis C. *Gut* [Internet]. 2014;1–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25311032>
279. European Medicines Agency. Sovaldi summary of product characteristics (SmPC). 2014. p. 1–46.
280. Lalezari J, Nelson D, Hyland R, Lin M, Rossi S, Symonds W. Once Daily Sofosbuvir Plus Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naive Patients with HCV Infection: the QUANTUM Study. *J Hepatol*. 2013;58:S346.
281. Osinusi A, Meissner E, Lee Y-J, Bon D, Heytens L, Nelson A, et al. Efficacy of Sofosbuvir and Ribavirin for treatment of Hepatitis C Genotype-1 in an Inner City Population: Virus and Host Factors that Predict Relapse: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2013;310(8):804–11.
282. Poynard T, Colombo M, Bruix J, Schiff E, Terg R, Flamm S, et al. Peginterferon alfa-2b and Ribavirin : Effective in Patients With Hepatitis C Who Failed Interferon alfa / Ribavirin Therapy. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1618–1628.e2.
283. Gane E, Stedman C, Hyland R. All-oral sofosbuvir-based 12-week regimens for the treatment of chronic HCV infection: the ELECTRON study. *J Hepatol*. 2013;58:S6-7.
284. Lalezari J, Lawitz E, Rodriguez-Torres M. Once daily PSI 7977 PegIFN/RBV in a phase 2b trial: rapid virologic suppression in treatment-naive patients with G2/G3. *J Hepatol*. 2011;54:S28.
285. Zeuzem S, Dusheiko G, Salupere R. Sofosbuvir+ribavirin for 12 or 24 weeks for patients with HCV genotype 2 or 3: the VALENCE trial [abstract no. 1085]. *Hepatology*. 2013;58:733A–4A.

286. Lawitz E, Poordad F, Brainard D. Sofosbuvir in combination with PegIFN and ribavirin for 12 weeks provides high SVR rates in HCV-infected genotype 2 or 3 treatment experienced patients with and without compensated cirrhosis: results from the LONESTAR-2 study. *Hepatology*. 2013;58:1380A.
287. Chan K, Lai MN, Groessl EJ, Hanchate AD, Wong JB, Clark JA, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Direct-Acting Antiviral Therapy for Treatment-Naïve Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infection in the Veterans Health Administration. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013;11(11):1503–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2013.05.014>
288. Veldt B, Heathcote E, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann W, Zeuzem S, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med*. 2007;147:677–84.
289. Cardoso A-C, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, Ripault M-P, Giully N, Castelnau C, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma : Incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J Hepatol*. 2010;52(5):652–7.
290. Iannazzo S, Colombatto P, Ricco G, Oliveri F, Bonino F, Brunetto MR. A cost-effectiveness model to personalize antiviral therapy in naive patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Dig Liver Dis*. 2015;47(3):249–54.
291. Younossi ZM, Park H, Saab S, Ahmed A, Dieterich D, Gordon SC. Cost-effectiveness of all-oral ledipasvir/sofosbuvir regimens in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(6):544–63.
292. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370(16):1483–93.
293. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med*. 2014;370(20):1889–98.
294. Kowdley K V, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*.

2014;370(20):1879–88.

295. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, Kowdley K V., Poordad FF, Sheikh AM, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naive patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: A randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(5):401–8.

296. Rodriguez-Torres M, Rodriguez-Orengo J, Gagger A. Sofosbuvir and peginterferon alfa-2a/ribavirin for treatment-naive genotype 1-4 HCVinfected patients who are coinfectd with HIV. Poster presented at IDWeek 2013. San Francisco, CA; 2013.

297. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: A phase 3 trial. *Gastroenterology.* 2014;146(7):1669–1679.e3.

298. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky V V., et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014;384(9941):403–13.

299. Manns M, Marcellin P, Poordad F, De Araujo ESA, Buti M, Horsmans Y, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2014;384(9941):414–26.

300. Reddy K, Zeuzem S, Zoulim F. A Phase III randomised, double-blind study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of simeprevir vs telaprevir in combination with pegylated interferon and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 1 treatment-experienced patients. Association for the Study of the Liver; 2014.

301. Osinusi A, Meissner E, Lee Y, Bon D, Heytens L, Nelson A, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:804–11.

302. Sea N. Sofosbuvir plus ribavirin for HCV genotype 1-3 infection in HIV coinfectd

patients (PHOTON-1) in CROI 2014. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2014.

303. Sulkowski M. All-oral therapy with sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of HCV genotype 1,2, and 3 infection in patients co-infected with HIV (PHOTON-1). Oral presentation at the Liver Meeting: the 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Washington, DC; 2013.

304. Ioannou G, Beste L, Green P. Similar effectiveness of boceprevir and telaprevir treatment regimens for hepatitis C virus infection on the basis of a nationwide study of veterans. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:1371–80.

305. Vierling JM, Davis M, Flamm S, Gordon SC, Lawitz E, Yoshida EM, et al. Boceprevir for chronic HCV genotype 1 infection in patients with prior treatment failure to peginterferon/ribavirin, including prior null response. *J Hepatol*. 2014;60(4):748–56.

306. D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, Ronchi G, Donato MF, Paradis V, et al. A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2012;56(2):532–43.

307. Maylin S, Martinot-Peignoux M, Moucari R, Boyer N, Ripault MP, Cazals-Hatem D, et al. Eradication of Hepatitis C Virus in Patients Successfully Treated for Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology*. 2008;135(3):821–9.

308. Wright NMJ, Tompkins CNE. A review of the evidence for the effectiveness of primary prevention interventions for hepatitis C among injecting drug users. *Harm Reduct J*. 2006;3:27.

309. Hsu PC, Federico C, Krajden M, Yoshida EM, Bremner KE, Anderson FH, et al. Health utilities and psychometric quality of life in patients with early- and late-stage hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;27(1):149–57.

310. Leidner AJ, Chesson HW, Xu F, Ward JW, Spradling PR, Holmberg SD. Cost-effectiveness of hepatitis C treatment for patients in early stages of liver disease. *Hepatology*. 2015;61(6):1860–9.

311. Moorman AC, Gordon SC, Rupp LB, Spradling PR, Teshale EH, Lu M, et al. Baseline characteristics and mortality among people in care for chronic viral hepatitis: the Chronic Hepatitis Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2013;56(1):40–50.
312. Chhatwal J, Kanwal F, Roberts MS, Dunn MA. Cost-effectiveness and Budget Impact of Hepatitis C Virus Treatment With Sofosbuvir and Ledipasvir in the US. *Ann Intern Med*. 2015;73(4):397–406.
313. Ruane PJ, Ain D, Stryker R, Meshrekey R, Soliman M, Wolfe PR, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of chronic genotype 4 hepatitis C virus infection in patients of Egyptian ancestry. *J Hepatol*. 2015;62(5):1040–6.
314. Linas BP, Barter DM, Morgan JR, Pho MT, Leff JA, Schackman BR, et al. The cost-effectiveness of sofosbuvir-based regimens for treatment of hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Ann Intern Med*. 2015;162(9):619–29.
315. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Dvory-Sobol H, et al. Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis. *Hepatology*. 2015;61(3):769–75.
316. Kuwabara H, Westerhout K, Treur M, Cerri K, Mahlich J, Yatsushashi H. Cost-effectiveness analysis of simeprevir in combination with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 patients in Japan. *J Med Econ*. 2015;6998:1–10.
317. Asahina Y, Tsuchiya K, Tamaki N, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, et al. Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2010;52(2):518–27.
318. Okanoue T, Minami M, Makiyama A, Sumida Y, Yasui K, Itoh Y. Natural Course of Asymptomatic Hepatitis C Virus–Infected Patients and Hepatocellular Carcinoma After Interferon Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;S89–91.
319. Toshikuni N, Izumi A, Nishino K, Inada N, Sakanoue R, Yamato R, et al. Comparison of outcomes between patients with alcoholic cirrhosis and those with hepatitis C virus-related cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(7):1276–83.

320. Imazeki F, Yokosuka O, Fukai K, Kawai S, Kanda T, Kojima H, et al. Lower incidence of hepatic failure than hepatocellular carcinoma in Japanese patients with chronic Hepatitis C. *Liver Int.* 2005;25(4):772–8.
321. Hayashi N, Izumi N, Kumada H, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsushashi H, et al. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1 patients in Japan: CONCERTO-1, a phase III trial. *J Hepatol.* 2014;61(2):219–27.
322. Kumada H, Toyota J, Okanoue T, Chayama K, Tsubouchi H, Hayashi N. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol.* 2012;56(1):78–84.
323. Hayashi N, Seto C, Kato M, Komada Y, Goto S. Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1-infected patients in Japan: The DRAGON study. *J Gastroenterol.* 2014;49(1):138–47.
324. Quigley JM, Bryden PA, Scott DA, Kuwabara H, Cerri K. Relative efficacy and safety of simeprevir and telaprevir in treatment-naïve hepatitis C-infected patients in a Japanese population: A Bayesian network meta-analysis. *Hepatol Res.* 2015;45(10):E89–98.
325. Cure S, Guerra I, Dusheiko G. Cost-effectiveness of sofosbuvir for the treatment of chronic hepatitis C-infected patients. *J Viral Hepat.* 2015;22(11):882–9.
326. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Gane E, Jacobson IM, Lawitz E, et al. Minimal impact of sofosbuvir and ribavirin on health related quality of life in Chronic Hepatitis C (CH-C). *J Hepatol.* 2014;60(4):741–7.
327. Pfeil AM, Reich O, Guerra IM, Cure S, Negro F, Müllhaupt B, et al. Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir compared to current standard treatment in Swiss patients with chronic hepatitis C. *PLoS One.* 2015;10(5):1–20.
328. Prasad L, Spicher V, Zwahlen M, Rickenbach M, Helbling B, Negro F. Cohort Profile: the Swiss Hepatitis C Cohort Study (SCCS). *Int J Epidemiol.* 2007;36(4):731–737.
329. Foster GR, Hézode C, Bronowicki J, Carosi G, Weiland O, Verlinden L, et al. Telaprevir alone or with peginterferon and ribavirin reduces HCV RNA in patients with chronic genotype 2 but not genotype 3 infections. *Gastroenterology.* 2011;141(3):881–

889.e1.

330. Athanasakis K, Ferrante SA, Kyriopoulos II, Petrakis I, Hill M, Retsa MP, et al.

Boceprevir for Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus in the Current Health Care Setting in Greece: A Cost-effectiveness Analysis. *Clin Ther.* 2015;37(7):1529–40.

331. Athanasakis K, Arzoumanidou D, Petrakis I, Karampli E, Theodoropoulou T, Retsa MP, et al. A Cost-Of-Illness Analysis of Hepatitis C in Greece. *Value Heal.* 2013;16(7):A496.

332. Cure S, Guerra I, Cammà C, Craxì A, Carosi G. Cost-effectiveness of sofosbuvir plus ribavirin with or without pegylated interferon for the treatment of chronic hepatitis C in Italy. *J Med Econ.* 2015;18(9):678–90.

333. Craxì A, Piccinino F, Ciancio A, Iannacone C, Deodato B, Golotta C, et al. Real-world outcomes in patients with chronic hepatitis C: primary results of the PROBE study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26(4):388–95.

334. Bacon B, Dieterich D, Flamm S, Kowdley K, Lawitz E, Milligan S, et al. Efficacy of sofosbuvir and simeprevir-based regimens for HCV treatment-experienced GT1 patients in a real-life setting; data from the TRIO network. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. 2014.

335. Westerhout K, Treur M, Mehnert A, Pascoe K, Ladha I, Belsey J. A cost utility analysis of simeprevir used with peginterferon + ribavirin in the management of genotype 1 hepatitis C virus infection, from the perspective of the UK National Health Service. *J Med Econ.* 2015;18(10):1–19.

336. Gissel C, Götz G, Mahlich J, Repp H. Cost-effectiveness of Interferon-free therapy for Hepatitis C in Germany--an application of the efficiency frontier approach. *BMC Infect Dis.* 2015;15:297.

337. Stahmeyer J, Schauer S, Rossol S, Wedemeyer H, Wirth D, Bianic F, et al. Cost-effectiveness of Triple Therapy with Telaprevir for Chronic Hepatitis C Virus Patients in Germany [Abstract]. *J Heal Econ Outcomes Res.* 2013;1:239–53.

338. Wasem J, Sroczynski G, Aidelsburger P, Buchberger B, Hessel F, Conrads-Frank A, et al. Health economics of chronic infectious diseases: the example of hepatitis C.

Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz. 2006;49(1):57–63.

339. McEwan P, Yuan Y, Kim R. A need for a dynamic approach to modeling quality of life weights in cost-effectiveness studies of antiviral therapies in genotype 1 patients with chronic hepatitis C. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) Conference. Atlanta; 2010.

340. Innes HA, Hutchinson SJ, Allen S, Bhattacharyya D, Bramley P, Delahooke TES, et al. Excess liver-related morbidity of chronic hepatitis C patients, who achieve a sustained viral response, and are discharged from care. Hepatology. 2011;54(5):1547–58.

341. Siebert U, Alagoz O, Bayoumi A, Jahn B, Owens D, Cohen D, et al. State-Transition Modeling: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-3. Med Decis Mak. 2012;32(5):690–700.

-

APÊNDICES

APÊNDICE A – Fluxograma de Pesquisa de Literatura

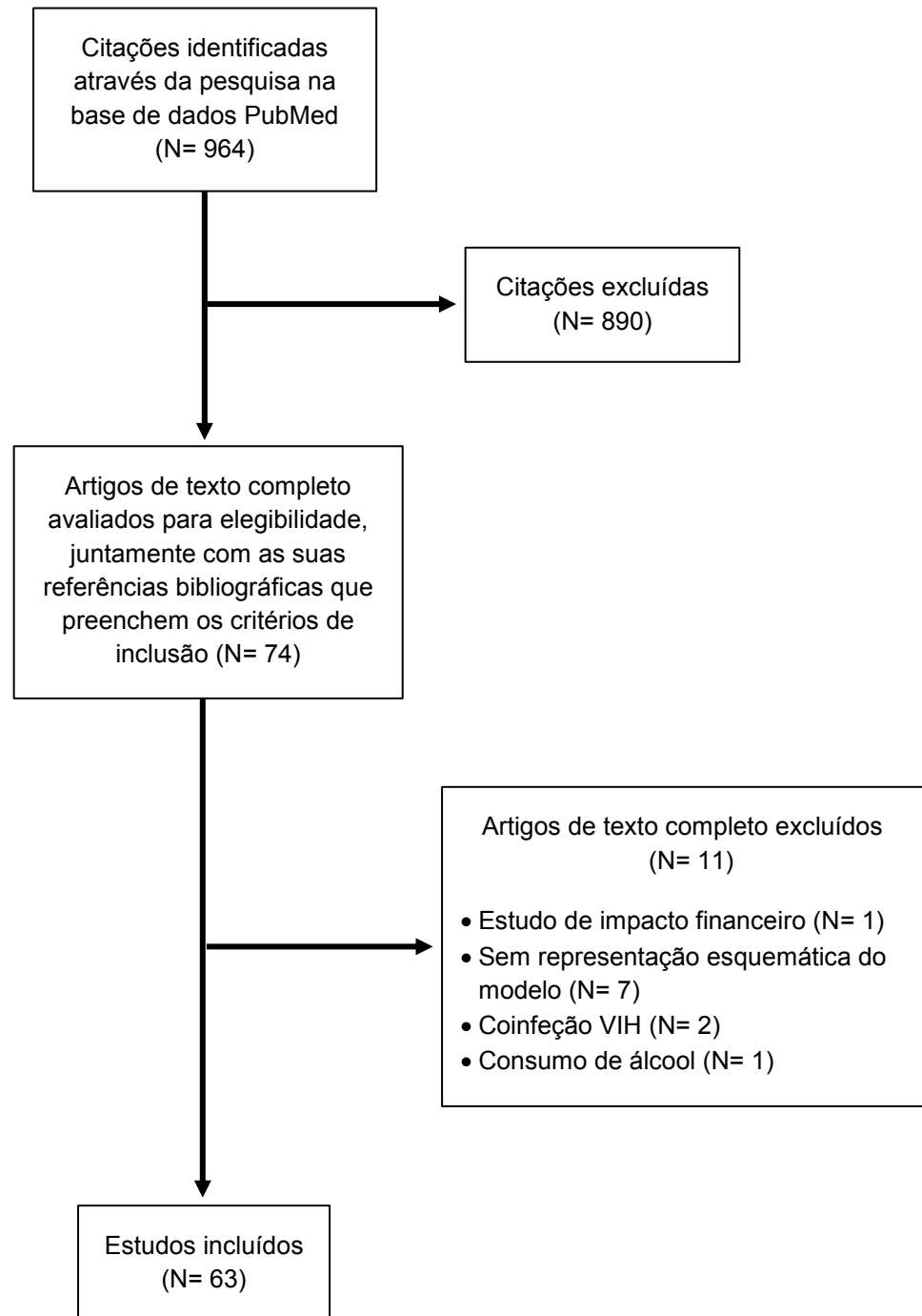


Figura 1 – Fluxograma que descreve a metodologia de seleção dos estudos.

A pesquisa resultou em 63 publicações adequadas para extração e análise de dados.

APÊNDICE B – Estudos que Avaliam a História Natural da Infecção pelo Vírus da Hepatite C

Metodologia do estudo	Nº doentes	Duração estimada da infecção (anos)	Cirrose (%)	Referências bibliográficas
Retrospectivo	231	10 - 29	35,1	Kiyosawa K <i>et al.</i> Hepatology 1990
	131	14 - 28	51	Tong MJ <i>et al.</i> N Engl J Med 1995
	70	-	50	Yano M <i>et al.</i> Hepatology 1996
	838	9 - 22	16,8	Niederau C <i>et al.</i> Hepatology 1998
	2235	20	33	Poynard T <i>et al.</i> Lancet 1997
	371	17	17	Kenny-Walsh E. <i>et al.</i> N Engl J Med 1999
	213	12,1 ± 8,9	21	Hissar S <i>et al.</i> J Gastroenterol Hepatol 2009
	924	16	16	Harris HE <i>et al.</i> Epidemiol Infect 2006
	485	31	31	Ferenci P <i>et al.</i> J Hepatol 2007
	116	24	24	Forns X <i>et al.</i> J Hepatol 2001
	120	21	21	Posthouwer D <i>et al.</i> Transfusion 2006
Prospetivo	65	9,7	12,3	Di Bisceglie AM <i>et al.</i> Hepatology 1991
	80	16	7	Koretz RL <i>et al.</i> Ann Intern Med 1993
	61	13	8	Mattson L <i>et al.</i> Liver 1993
	135	7,6	15,6	Tremolada F <i>et al.</i> J Hepatol 1992
	500	20 - 25	0,8 – 2	Wiese M. <i>et al.</i> Hepatology 2000
Retrospectivo / Prospetivo	17	45 - 50	5,9	Seeff LB <i>et al.</i> Hepatology 2001
	222	23	17	Seeff LB <i>et al.</i> Ann Intern Med 2000
	376	17	2	Kenny-Walsh <i>et al.</i> N Engl J Med 1999
	458	17	0,3	Vogt M <i>et al.</i> N Engl J Med 1999
	196	21,4 ± 6,9	6,9	De Ledingham V <i>et al.</i> J Hepatol 2007
	56	17	0	Locasciulli A, Blood 1997
	31	35	3,2	Casiraghi MA <i>et al.</i> Hepatology 2004
	98	25	4	Rodger AJ, <i>et al.</i> Hepatology 2000
	1667	13,7	1	Thomas DL, <i>et al.</i> JAMA 2000
	60	13	1,6	Mohan P <i>et al.</i> J Pediatr 2007

Tabela 1 – Estudos retrospectivos, prospectivos e retrospectivos/prospectivos que avaliam a história natural da infecção pelo VHC.

Fonte: Adaptado da referência (33).

APÊNDICE C – Marcos na Evolução do Tratamento da Hepatite C Crónica

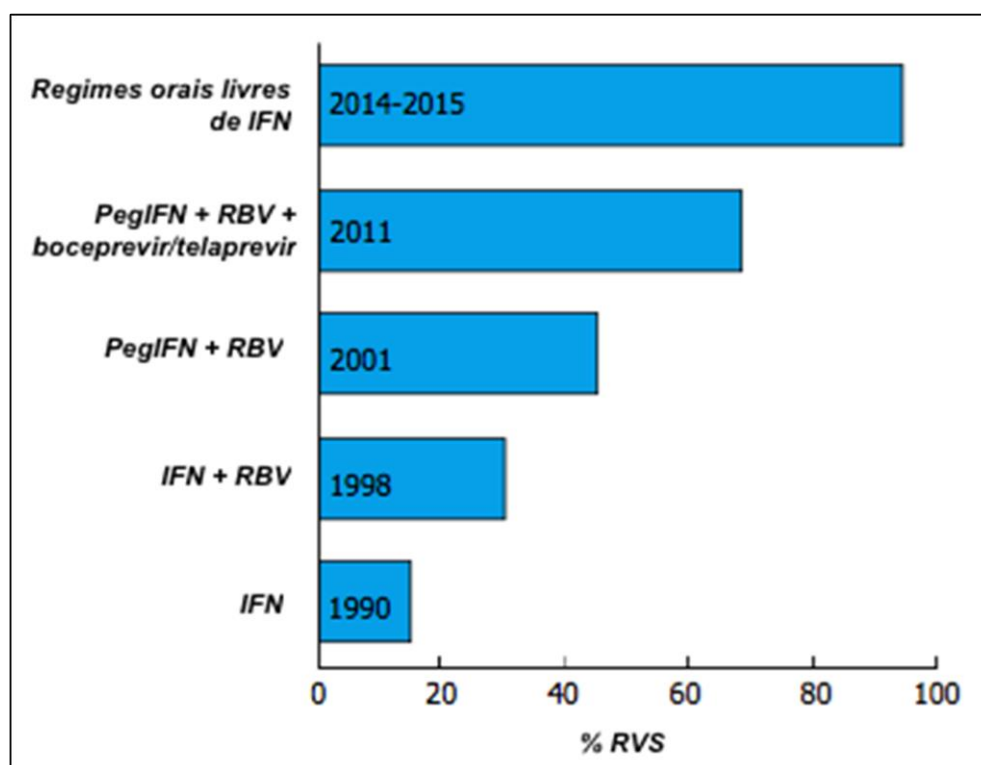


Figura 2 – Marcos na evolução do tratamento da hepatite C crónica.

Fonte: Adaptado da referência (42).

Marcos na evolução do tratamento da hepatite C crónica, desde regimes baseados em IFN até às combinações orais livres de IFN.

APÊNDICE D – Resumo das Principais Características dos Estudos de Avaliação Económica

Estudo	Ano de Publicação	País	Tipo de Análise	População em Estudo/Coorte de Base	Intervenções/Tratamentos	Perspetiva	Avaliação do Efeito Terapêutico
<i>Dusheiko et al. (72)</i>	1995	Reino Unido	ACE ACU ACB	Rácio masculino:feminino = 2:1; Faixa etária entre 25 a 35 anos; Distribuição étnica variada; Hepatite C crónica	2 estratégias: 1) Sem tratamento; 2) IFNα 3 MU, 3x/semana, monoterapia 26 semanas	Sociedade	RVS (eliminação do ARN-VHC, comprovado pela PCR): 25%
<i>Bennett et al. (73)</i>	1997	EUA	ACE ACU	35 anos de idade; Hepatite C crónica leve	2 estratégias: 1) Sem terapêutica (tratamento padrão); 2) IFNα-2b 3 MU, 3x/semana, monoterapia 6 meses	<i>Managed Care</i>	RVS (nível sérico de ALT persistentemente normal durante, pelo menos, 6 meses após a conclusão da terapêutica e ARN-VHC negativo): 27% para doentes com hepatite C crónica leve a moderada
<i>Kim et al. (81)</i>	1997	EUA	ACU	4 coortes com idades específicas: 30, 40, 50 e 60 anos de idade; Hepatite C crónica sem cirrose	3 estratégias (simuladas em cada uma das 4 coortes): 1) Sem tratamento; 2) IFNα 3 MU, 3x/semana, monoterapia 6 meses; 3) IFNα 3 MU, 3x/semana, monoterapia 12 meses	Sociedade	RVS (desaparecimento completo e continuado dos sintomas e de evidências bioquímicas, histológicas e virológicas de hepatite C crónica, 6 meses após a descontinuação do tratamento): <u>Grupo de doença indolente</u> - IFNα 6 meses: 20%; - IFNα 12 meses: 30%; <u>Grupo de doença agressiva</u> - IFNα 6 meses: 2%; - IFNα 12 meses: 3%; <u>Em geral</u> - IFNα 6 meses: 11%; - IFNα 12 meses: 17%

Apêndices

<i>Davis et al.</i> (86)	1998	EUA	ACE ACU	35 anos de idade; Hepatite C crônica leve	3 estratégias: 1) Sem tratamento; 2) IFN α -2b 3MU, 3x/semana, monoterapia 6 meses; 3) IFN α -2b 3MU, 3x/semana, monoterapia 18-24 meses	<i>Managed Care</i>	RVS (nível sérico de ALT persistentemente normal no final do tratamento e ARN-VHC não detetável durante, pelo menos, 6 meses após a conclusão da terapia): 18-24 meses de tratamento: 36.4%; 6 meses de tratamento: 15.3%
<i>Younossi et al.</i> (88)	1999	EUA	ACU	Sexo masculino; 45 anos de idade; Hepatite C crônica; Sem cirrose; Sem CHC; Doentes naíves ao tratamento	6 estratégias: 1) Sem tratamento; 2) IFN α -2b monoterapia (3 MU, 3x/semana) 48 semanas, para os doentes que atingiram RVP; 3) IFN α -2b (3 MU, 3x/semana) + RBV (1.000-1.200 mg/dia) 24 semanas; 4) IFN α -2b monoterapia (3 MU, 3x/semana) 48 semanas, seguido por IFN α -2b (3 MU, 3x/semana) + RBV (1.000-1.200 mg/dia) 24 semanas administrados apenas aos doentes que recaíram; 5) IFN α -2b monoterapia (3 MU, 3x/semana) 48 semanas, seguido por IFN α -2b (3 MU, 3x/semana) + RBV (1.000-1.200 mg/dia) 24 semanas para doentes que recaíram e doentes sem resposta; 6) Genotipagem do VHC, seguida de IFN α -2b (3 MU, 3x/semana) + RBV (1.000-1.200 mg/dia). Aqueles com VHC-G1 receberam 48 semanas, enquanto outros doentes receberam apenas 24 semanas	Sistema de Saúde	RVS (ARN-VHC não detetável no soro durante 6 meses após a interrupção do tratamento): 2) IFN α -2b monoterapia 48 semanas: 13%; 3) IFN α -2b + RBV 24 semanas: 31%; 4) recaída IFN α -2b/IFN α -2b + RBV 24 semanas: 49%; 5) recaída e sem resposta IFN α -2b /IFN α -2b + RBV 24 semanas: 17.5%; 6) IFN α -2b + RBV 48 semanas VHC-G1: 28%; IFN α -2b + RBV 24 semanas outros genótipos: 68%

Apêndices

Wong et al. (93)	2000	EUA	ACE ACU	35% sexo feminino; Média de idade de 44 (±9) anos; 34% hepatite C crónica leve; 63% hepatite C crónica moderada; Recaída após resposta à terapêutica com IFN.	2 estratégias: 1) IFN monoterapia 6 meses; 2) IFNα-2b + RBV 6 meses	Sociedade (excluindo custos indire- tos ou de tempo)	RVS (ARN-VHC negativo durante 6 meses após a interrupção do tratamento): 1) IFN: 5%; 2) IFNα-2b + RBV: 49%
Wong et al. (95)	2000	EUA	ACE ACU	34.4% sexo feminino; Média de idade: 42.8 anos; <u>INF 6 meses [INF 12 meses]</u> 24.7% [33.4%] hepatite C crónica leve; 68.8% [61.8%] hepatite C crónica moderada; 6.5% [4.8%] cirrose; 72.3% [65.6%] VHC- G1; <u>INF + RBV 6 meses</u> <u>[INF + RBV 12 meses]</u> 30.3% [32.9%] hepatite C crónica leve; 65.7% [62.4%] hepatite C crónica moderada; 4.0% [4.8%] cirrose; 64.2% [65.0%] VHC- G1	4 estratégias: 1) IFN monoterapia 6 meses; 2) IFN monoterapia 12 meses; 3) IFNα-2b + RBV 6 meses; 4) IFNα-2b + RBV 12 meses	Sociedade (excluindo custos indire- tos ou de tempo)	RVS (ARN-VHC negativo 24 semanas após a interrupção do tratamento): IFN 6 meses: 5.6%; IFN 12 meses: 16.3%; IFNα-2b + RBV 6 meses: 33.1%; IFNα-2b + RBV 12 meses: 40.6%

Apêndices

<i>Buti et al. (97)</i>	2000	Espanha	ACE ACU	6 coortes, definidas por combinação de 2 variáveis: a idade dos doentes no início da terapêutica (30, 45 e 60 anos) e o grau de lesão hepática (hepatite crónica leve ou moderada); Doentes naïves ao tratamento	3 estratégias: 1) IFN α -2b monoterapia 12 meses; 2) IFN α -2b + RBV 6 meses; 3) IFN α -2b + RBV 12 meses	Serviço Nacional de Saúde	RVS (níveis séricos normais de alanina aminotransferase e ARN-VHC negativo aos 6 meses de seguimento, equivalente a "cura"): IFN α -2b monoterapia 12 meses: 19%; IFN α -2b + RBV 6 meses: 35%; IFN α -2b + RBV 12 meses: 43%
<i>Sennfalt et al. (98)</i>	2001	Suécia	ACE ACU	43 anos de idade; 32.2% hepatite C crónica leve; 63.3% hepatite C crónica moderada; 4.5% cirrose; Doentes naïves ao tratamento	4 estratégias: 1) Sem tratamento; 2) IFN α -2b monoterapia 12 meses; 3) IFN α -2b + RBV 6 meses; 4) IFN α -2b + RBV 12 meses	Prestador de Cuidados de Saúde	RVS (não definida no estudo): <u>IFN 12 meses, VHC-G1 [G não-1]</u> Hepatite leve: 8.2% [24.1%]; Hepatite moderada: 8.4% [29.4%]; Cirrose: 0.0% [0.0%]; <u>IFN + RBV 6 meses, VHC-G1 [G não-1]</u> Hepatite leve: 21.0% [58.5%]; Hepatite moderada: 16.6% [63.6%]; Cirrose: 7.7% [28.6%]; <u>IFN + RBV 12 meses, VHC-G1 [G não-1]</u> Hepatite leve: 29.8% [53.3%]; Hepatite moderada: 29.5% [64.0%]; Cirrose: 6.3% [50.0%]
<i>Stein et al. (99)</i>	2002	Reino Unido	ACU	Hepatite C crónica compensada	3 estratégias: 1) Sem tratamento; 2) IFN α monoterapia; 3) IFN α + RBV; Doentes VHC-G2/3: 24 semanas de tratamento; Doentes outros genótipos: 48 semanas de tratamento	Terceiro Pagador	RVS (definida por ARN-VHC negativo, durante 6 meses após a interrupção do tratamento): IFN α monoterapia: 15%; IFN α + RBV: 40%

Apêndices

<i>Siebert et al.</i> (100)	2003	Alemanha	ACE ACU	66% sexo masculino; Média de idades de 44 anos; 15% hepatite C crônica leve; 78% hepatite C crônica moderada ou fibrose em ponte; 7% cirrose; 32% VHC-G2/3; Doentes naïves ao tratamento	4 estratégias: 1) IFN α -2b (3 MU, 3x/semana) + RBV (1000-1200 mg/dia), 48 semanas; 2) PegIFN α -2b (1.5 μ g/kg/semana 4 semanas e, depois, 0.5 μ g/kg/semana 44 semanas) + RBV (1000-1200 mg/dia), 48 semanas; 3) PegIFN α -2b (1.5 μ g/kg/semana) + RBV (800 mg/dia), 48 semanas; 4) Sem tratamento	Sociedade (apenas os custos diretos médicos)	RVS (definida por ARN-VHC negativo 6 meses após a interrupção do tratamento): 1) IFN α -2b + RBV: 47%; 2) PegIFN α -2b + RBV (1000-1200 mg/dia): 47%; 3) PegIFN α -2b + RBV (800 mg/dia): 54%; - subgrupo PegIFN α -2b (1.5 μ g/kg/semana) + RBV > 10.6 mg/kg/dia: 61%
<i>San Miguel et al.</i> (102)	2003	Espanha	ACE ACU	Sexo masculino; 42 anos de idade; 21% hepatite C crônica leve; 66% hepatite C crônica moderada; 13% cirrose compensada; Não responderam ao tratamento anterior com IFN em monoterapia	5 estratégias: 1) Sem tratamento; 2) IFN monoterapia 6 meses; 3) IFN α + RBV 6 meses, doses normais de IFN; 4) IFN α + RBV 6 meses, doses elevadas de IFN; 5) IFN α + RBV 12 meses, doses normais de IFN	Sistema Nacional de Saúde	RVS (níveis normais de alanina aminotransferase no soro e ARN-VHC negativo 6 meses após a interrupção do tratamento): Estratégia 1): 0.0%; Estratégia 2): 2.0%; Estratégia 3): 12.5%; Estratégia 4): 14.5%; Estratégia 5): 20.5%
<i>Salomon et al.</i> (104)	2003	EUA	ACE ACU	40 anos de idade (estratificados por sexo); Hepatite C crônica; Sem evidência histológica de fibrose na biópsia ao fígado (F0)	5 estratégias: 1) Sem tratamento; 2) IFN α -2b monoterapia; 3) PegIFN α -2b monoterapia; 4) IFN α -2b + RBV; 5) PegIFN α -2b + RBV; Monoterapia foi administrada durante 48 semanas; terapêutica combinada foi administrada durante 48 semanas em doentes VHC-G1 e 24 semanas em doentes infectados por outros genótipos do VHC	Sociedade (excluídos os custos de tempo dos doentes)	RVS (ARN-VHC não detetável no soro no final do tratamento e 6 meses após a interrupção do tratamento): <u>VHC-G1 [Outros Genótipos]:</u> IFN α -2b em monoterapia: 6% [26%]; IFN α -2b + RBV: 31% [67%]; PegIFN α -2b monoterapia: 15% [47%]; PegIFN α -2b + RBV: 42% [79%]

Apêndices

<i>Ishida et al.</i> (106)	2004	Japão	ACU	31% sexo feminino; Média de idades de 49.6 anos; 77% carga viral elevada; 41% hepatite C crónica leve; 54% hepatite C crónica moderada; 4% cirrose; 68% VHC-G1b; Recaíram ou não responderam ao tratamento inicial com IFN	2 estratégias: 1) IFNα-2b monoterapia 24 semanas; 2) IFNα-2b + RBV 24 semanas	Terceiro Pagador	RVS (ARN-VHC não detetável no soro 6 meses após a interrupção do tratamento): IFNα-2b monoterapia: 9.4%; IFNα-2b + RBV: 35.5%
<i>Sullivan et al.</i> (109)	2004	EUA	ACU	Sexo masculino; 45 anos de idade; Hepatite C crónica; Sem cirrose; 75% VHC-G1; 25% VHC-G2/3; Sem tratamento prévio	2 estratégias: 1) PegIFNα-2a + RBV; 2) IFNα-2b + RBV; Doentes VHC-G1: 48 semanas de tratamento e 1000-1200 mg de RBV; Doentes VHC-G2/3: 24 semanas de tratamento e 800 mg de RBV	Terceiro Pagador	RVS (não definida no estudo): VHC-G1 [G2/3] PegIFNα-2a + RBV: 46% [76%]; IFNα-2b + RBV: 36% [61%]
<i>Sullivan et al.</i> (116)	2004	Itália	ACE ACU	Sexo masculino; 45 anos de idade; Hepatite C crónica; Sem cirrose; Sem tratamento prévio	2 estratégias: 1) PegIFNα-2a (180µg 1x/semana) + RBV (1000-1200 mg/dia); 2) IFNα-2b (3 MU 3x/semana) + RBV (1000-1200 mg/dia); Doentes VHC-G1 e não-G1 com fibrose: 48 semanas; Doentes não-G1 sem fibrose: 24 semanas	Serviço Nacional de Saúde	RVS (não definida no estudo): VHC-G1 [G não-1] PegIFNα-2a + RBV: 46% [76%]; IFNα-2b + RBV: 36% [61%]

Apêndices

<i>Siebert et al.</i> (118)	2005	Alemanha	ACE ACU	65% sexo masculino; 40 anos de idade; 32% hepatite C crónica leve; 63% hepatite C crónica moderada ou fibrose em ponte; 5% cirrose; 66% com carga viral > 2 milhões, valores ALT elevados; 65% VHC-G1; Doentes naïves ao tra- tamento	4 estratégias: 1) Sem terapêutica antiviral; 2) IFN (3x10 ⁶ U 3x/semana) mo- noterapia 48 semanas; 3) IFN (3x10 ⁶ U 3x/semana) + RBV (1000-1200 mg/dia) 24 sema- nas; 4) IFN (3x10 ⁶ U 3x/semana) + RBV (1000-1200 mg/dia) 48 sema- nas	Sociedade	RVS (ARN-VHC não detetável no soro 6 me- ses após a interrupção do tratamento): 2) IFN monoterapia 48 semanas: 16%; 3) IFN + RBV 24 semanas: 33%; 4) IFN + RBV 48 semanas: 41%
<i>Malone et al.</i> (119)	2005	EUA	ACE	Hepatite C crónica; 75% VHC-G1; Doentes naïves ao tra- tamento	3 estratégias: 1) PegIFN α -2a (180 µg/semana) + RBV (1000-1200 mg/dia); 2) PegIFN α -2b (1.5 µg/kg/semana) + RBV (800 mg/dia); 3) PegIFN α -2b (1.5 µg/kg/semana) + RBV (\geq 10.6 mg/kg/dia); Doentes VHC-G1: 48 semanas para os doentes que obtiveram uma RVP às 12 semanas; Doentes VHC-G2 e G3: 24 sema- nas	Sistema de Saúde (<i>Managed Care Organi- zation</i>)	RVS (ARN-VHC não detetável no soro 6 me- ses após a interrupção do tratamento): <u>Todos os genótipos</u> PegIFN α -2a + RBV: 56%; PegIFN α -2b + RBV (800 mg/dia): 54%; PegIFN α -2b + RBV (\geq 10.6 mg/kg/dia): 61%
<i>Grieve et al.</i> (120)	2006	Reino Unido	ACU	60% sexo masculino; 40 anos de idade; Hepatite C crónica leve; 50% VHC-G1; Sem tratamento prévio	4 estratégias: 1) Doença leve, sem tratamento; doença moderada, IFN α -2b + RBV; 2) Doença leve, IFN α -2b + RBV; doença moderada, sem trata- mento; 3) Doença leve, sem tratamento; doença moderada, PegIFN α -2b + RBV; 4) Doença leve, PegIFN α -2b + RBV; doença moderada, sem trata- mento	Serviço Naci- onal de Sa- úde	RVS (não definida no estudo): <u>VHC-G1 [Outros Genótipos]</u> IFN α -2b + RBV: 18% [49%]; PegIFN α -2b + RBV: 24% [55%]

<i>Hornberg et al.</i> (125)	2006	Itália	ACE ACU	Média de idades de 45 anos; Hepatite C crónica e níveis de aminotransferase persistentemente normais: F0: 27%; F1: 47%; F2: 24%; F3: 2%; F4: 0%; VHC-G1, G2 e G3; Doentes nãives ao tratamento	2 estratégias: 1) Sem tratamento; 2) PegIFN α -2a (40 kDa) + RBV; Doentes VHC-G1: 48 semanas para os doentes que obtiveram uma RVP às 12 semanas; Doentes VHC-G2 ou G3: 24 semanas	Seviço Nacional de Saúde	RVS (não definida no estudo): <u>VHC-G1 [G2/3]</u> PegIFN α -2a + RBV: 40% [72%]
<i>Bernfort et al.</i> (132)	2006	Suécia	ACU	Média de idades de 43 anos; Hepatite C crónica leve: 32.2%; Hepatite C crónica moderada: 67.8%; VHC-G1, G2 e G3; Doentes nãives ao tratamento	2 estratégias: 1) IFN α -2b (3 MU 3x/semana) + RBV (1000-1200 mg/dia) 48 semanas; 2) PegIFN α -2b (1.5 μ g/kg/semana) + RBV (800 mg/dia) 48 semanas	Sistema de Saúde	RVS (não definida no estudo): <u>VHC-G1 [G2/3]</u> PegIFN α -2b + RBV: 42% [82%]; IFN α -2b + RBV: 33% [79%]

Apêndices

<i>Lin et al.</i> (139)	2006	Taiwan	ACE ACU	45 anos de idade; Hepatite C crônica; Sem cirrose; VHC-G1, G não-1; Sem tratamento prévio com INF, PegIFN ou RBV	3 estratégias: 1) PegIFNα-2b (1.5 µg/kg/semana) + RBV (>10.6 mg/kg/dia) durante 24 semanas, independentemente do genótipo; 2) IFNα-2b (3 MU, 3x/semana) + RBV (>10.6 mg/kg/dia) durante 24 semanas em doentes G não-1 e PegIFNα-2b (1.5 µg/kg/semana) + RBV (>10.6 mg/kg/dia) durante 24 semanas em doentes G1; 3) PegIFNα-2b (1.5 µg/kg/semana) + RBV (>10.6 mg/kg/dia) durante 48 semanas em doentes G1 e Pe- glIFNα-2b (1.5 µg/kg/semana) + RBV (>10.6 mg/kg/dia) durante 24 semanas em doentes G não-1	<i>Bureau of Na- tional Health Insurance</i>	RVS (ARN-VHC não detetável no soro 6 me- ses após a interrupção do tratamento): <u>PegIFNα-2b + RBV 24 semanas</u> Todos os genótipos: 64.1%; VHC-G1: 51.6%; G não-1: 76.2%; <u>PegIFNα-2b + RBV 48 semanas</u> VHC-G1: 56.2%; <u>IFNα-2b + RBV 24 semanas</u> G não-1: 61.1%
<i>Yeh et al.</i> (147)	2007	EUA	ACU	Sexo masculino; 45 e 55 anos de idade; Hepatite C crônica mo- derada; Com fibrose hepática; Sem cirrose; VHC-G1, G2 e G3; Doentes naíves ao tra- tamento	3 estratégias: 1) PegIFNα-2a (180 µg/semana) + RBV (1200 mg/dia); 2) PegIFNα-2b (120 µg/semana) + RBV (1200 mg/dia); 3) Sem tratamento; Doentes VHC-G1: 48 semanas; Doentes VHC-G2/3: 24 semanas	<i>Veterans Affairs Health Care System</i>	RVS (ARN-VHC não detetável no soro 24 se- manas após a interrupção do tratamento): <u>VHC-G1</u> Estratégia 1: 49%; Estratégia 2: 48%; <u>VHC-G2/3</u> Estratégia 1: 78%; Estratégia 2: 88%

Lidgren et al. (149)	2007	Suécia	ACU	45 anos de idade; Hepatite C crônica: F0: 0.0%; F1: 13.6%; F2: 26.5%; F3: 22.4%; F4: 12.9% VHC-G1a: 27.2%; VHC-G1b: 9.5%; VHC-G1c: 0.7%; VHC-G2b: 27.9%; VHC-G2c: 0.7%; VHC-G3: 0.7%; VHC-G3a: 31.3%; VHC-G4: 1.4%; Doentes nãives ao tra- tamento	9 estratégias de tratamento: 1) Sem tratamento; 2) IFN monoterapia 48 semanas; 3) IFN + RBV 48 semanas; 4) IFN + RBV 24 semanas para VHC-G2 e G3 e 48 semanas para G1; 5) PegIFN + RBV 24 semanas para VHC-G2 e G3 e 48 semanas para G1; 6) PegIFN + RBV (baixa dosagem) 24 semanas VHC-G2 e G3 e Pe- gIFN + RBV 48 semanas G1; 7) PegIFN (baixa dosagem) + RBV 24 semanas VHC-G2 e G3 e Pe- gIFN + RBV 48 semanas G1; 8) PegIFN + RBV 14 semanas para VHC-G2 com RVR, 24 semanas restantes G2. PegIFN + RBV 14 semanas para VHC-G3 com CVB e RVR, 24 semanas restantes G3. PegIFN + RBV 48 semanas para VHC-G1; 9) Igual a 8) para VHC-G2 e G3. PegIFN + RBV 24 semanas para VHC-G1 com CVB e RVR, 72 se- manas para G1 com RVL e 48 se- manas restantes G1	Terceiro Pagador	RVS (ARN-VHC negativo 6 meses após a in- terrupção do tratamento): <u>VHC-G1 [G2/3]</u> Estratégia 1: 0% [0%]; Estratégia 2: 7% [29%]; Estratégia 3 e 4: 36% [61%]; Estratégia 5, 6 e 7: 46% [76%]; <u>VHC-G1/ G2/ G2, RVR/ G3/ G3, RVR/ G3,</u> <u>RVR, CVB</u> Estratégia 8: 46%/ 67%/ 81%/ 70%/ 67%/ 93%; <u>VHC-G1, RVR, CVB/ G1, RVR, CVE/ G1/ G1,</u> <u>RVL/ G2/ G2, RVR/ G3/ G3, RVR/ G3, RVR,</u> <u>CVB</u> Estratégia 9: 89%/ 56%/ 65%/ 26%/ 67%/ 81%/ 70%/ 67%/ 93%
-------------------------	------	--------	-----	--	---	---------------------	--

Gerkens et al. (153)	2007	Bélgica	ACU	Média de idades de 45 anos; Hepatite C crónica leve (F1); VHC-G1 a G6; Sem tratamento prévio	2 estratégias: 1) Tratar, diretamente, os doentes; 2) Monitorizar os doentes e tratá-los somente quando atingirem o estadio de hepatite C crónica moderada (METAVIR F2); Para os genótipos 1, 4, 5 e 6: PegIFN α -2a (180 μ g 1x/semana) + RBV (1000-1200 mg/dia) 48 semanas (com teste RVP 16 semanas); Para os genótipos 2 e 3: PegIFN α -2a (180 μ g 1x/semana) + RBV (800 mg/dia) 24 semanas (sem teste de RVP)	Terceiro Pagador	RVS (ARN-VHC não detetável no soro 6 meses após a interrupção do tratamento): <u>VHC-G1, G4, G5, G6</u> Estratégia 1: 44.40%; <u>VHC-G2 e G3</u> Estratégia 1: 80.1%;
-------------------------	------	---------	-----	---	---	------------------	---

Nakamura et al. (157)	2007	Japão	ACE ACU	Sexo masculino; 45 anos de idade; Hepatite C crônica; Sem cirrose; Sem CHC; VHC-G1, G2 e G3	<p>9 estratégias:</p> <p>1) Nenhum tratamento; "Novo Protocolo":</p> <p>2) PegIFNα-2b + RBV 48 semanas para subgrupo A (VHC-G1, CVE);</p> <p>3) PegIFNα-2b + RBV 24 semanas para subgrupo B (VHC-G1, CVB, RVR);</p> <p>4) PegIFNα-2b + RBV 48 semanas para subgrupo C (VHC-G1, CVB, sem RVR);</p> <p>5) PegIFNα-2b + RBV 12 semanas para subgrupo D (VHC-G2/3, RVR);</p> <p>6) PegIFNα-2b + RBV 24 semanas para subgrupo E (VHC-G2/3, sem RVR);</p> <p>"Protocolo Padrão":</p> <p>7) PegIFNα-2b + RBV 48 semanas VHC-G1;</p> <p>8) PegIFNα-2b + RBV 48 semanas VHC-G1, CVB;</p> <p>9) PegIFNα-2b + RBV 24 semanas VHC-G2/3;</p> <p>Dose média PegIFNα-2b 100 µg/semana;</p> <p>Doses médias RBV 1000 (VHC-G1) e 800 (VHC-G2/3) mg/dia</p>	Terceiro Pagador	<p>RVS (ARN-VHC negativo no final do tratamento e após 6 meses de seguimento):</p> <p>"Novo Protocolo"</p> <p>2) subgrupo A: 37%;</p> <p>3) subgrupo B: 89%;</p> <p>4) subgrupo C: 64%;</p> <p>(média ponderada dos subgrupos B e C: 75%)^a;</p> <p>5) subgrupo D: 85%;</p> <p>6) subgrupo E: 60%;</p> <p>(média ponderada dos subgrupos D e E: 76%)^a;</p> <p>"Protocolo Padrão"</p> <p>7) VHC-G1: 48%;</p> <p>8) VHC-G1, CVB: 71%;</p> <p>9) VHC-G2/3: 76%</p> <p>^amédia ponderada utilizando a taxa de RVR.</p>
-----------------------	------	-------	------------	--	---	------------------	---

Grishchenko et al. (172)	2009	Reino Unido	ACU	30, 40 e 50 anos de idade; Hepatite C crónica leve; Hepatite C crónica moderada; Com cirrose; VHC-G1, G não-1; Doentes nãives ao tratamento	2 estratégias: 1) Sem tratamento; 2) PegIFNα-2a (180 mg/semana) + RBV ou PegIFNα-2b (1.5 mg/kg) + RBV	Serviço de Saúde	RVS (não definida no estudo): <u>Doença leve, VHC-G1 [G não-1]</u> 30 anos: 72% [84%]; 40 anos: 57% [82%]; 50 anos: 40% [80%]; <u>Doença moderada, VHC-G1 [G não-1]</u> 30 anos: 53% [73%]; 40 anos: 36% [70%]; 50 anos: 23% [67%]; <u>Cirrose, VHC-G1 [G não-1]</u> 30 anos: 20% [44%]; 40 anos: 11% [40%]; 50 anos: 6% [37%]
Saab et al. (176)	2010	EUA	ACU	55 anos de idade; Cirrose compensada; VHC-G1	4 estratégias: 1) Sem tratamento antiviral; 2) PegIFN + RBV cirrose compensada; 3) PegIFN + RBV cirrose descompensada; 4) PegIFN + RBV fibrose avançada devido à reinfeção pelo VHC pós-transplante	Terceiro Pagador	RVS (ARN-VHC negativo 6 meses após finalização do tratamento): Cirrose compensada: 30%; Cirrose descompensada: 14.3%; Pós-transplante: 25.5%

Iwasaki et al. (182)	2011	Japão	ACU	Sexo masculino; 45 anos de idade; Hepatite C crônica; Sem cirrose; Sem CHC; VHC-G2	8 estratégias: 1) IFN α -2b (3 MU, 3x/semana) monoterapia; 2) IFN α -2b (3 MU, 3x/semana) + RBV (1000 mg/dia); 3) PegIFN α -2a (180 μ g/semana) + RBV (1000 mg/dia); 4) PegIFN α -2b (120 μ g/semana) + RBV (1000 mg/dia); 5) IFN alfacon-1 monoterapia (9 μ g 3x/semana); 6) IFN alfacon-1 monoterapia (12 μ g/dia 2 semanas seguido de 3x/semana); 7) IFN alfacon-1 monoterapia (18 μ g/dia 2 semanas seguido por 3x/semana); 8) Nenhuma estratégia de tratamento. Para todas as estratégias a duração do tratamento foi de 24 semanas	Sistema de Saúde	RVS (ARN-VHC negativo no final do tratamento e por mais de 24 semanas de seguimento): Estratégia 1) 15.6%; Estratégia 2) 68.8%; Estratégia 3) 84.9%; Estratégia 4) 92.9%; Estratégia 5) 21.1%; Estratégia 6) 73.3%; Estratégia 7) 78.4%; Estratégia 8) não aplicável
-------------------------	------	-------	-----	---	---	------------------	--

<i>Liu et al.</i> (188)	2012	EUA	ACU	50 anos de idade; Raça caucasiana e negra; <u>Fibrose leve</u> F0: 30%; F1: 41%; F2: 29%; <u>Fibrose avançada</u> F2: 29%; F3: 23%; F4: 48%; VHC-G1; Genótipo IL-28B, tipos CC (vs não-CC): raça caucasiana 37%; raça negra 14%; Doentes naïves ao tratamento	3 estratégias: 1) PegIFN + RBV sem genotipagem da IL-28B; 2) PegIFN + RBV + IP sem genotipagem da IL-28B; 3) PegIFN + RBV + IP guiada pela IL-28B, estratificando os doentes com genótipos CC para PegIFN + RBV e aqueles com tipos não-CC para PegIFN + RBV + IP	Sociedade	RVS (ARN-VHC não detetável no soro 24 semanas após a interrupção do tratamento) geral: <u>PegIFN + RBV</u> Fibrose leve (F0/F1/F2), raça caucasiana: 46%; Fibrose leve (F0/F1/F2), raça negra: 19%; <u>PegIFN + RBV + IP</u> Fibrose leve (F0/F1/F2), raça caucasiana: 68%; Fibrose leve (F0/F1/F2), raça negra: 42%; Redução da RVS no estadió avançado de fibrose (F3 e F4): 80%
<i>Cammà et al.</i> (196)	2012	Itália	ACE ACU	Sexo masculino; 50 anos de idade; Raça caucasiana; Hepatite C crónica: F2; VHC-G1; Doentes naïves ao tratamento	6 estratégias: 1) PegIFN + RBV + BOC guiada pela resposta (BOC-RGT); 2) PegIFN + RBV + BOC guiada pela IL28B (BOC-IL28B); 3) PegIFN + RBV + BOC guiada pela RVR (BOC-RVR); 4) PegIFN + RBV + TVR guiada pela resposta (TVR-RGT); 5) PegIFN + RBV + TVR guiada pela IL28B (TVR-IL28B); 6) PegIFN + RBV	Terceiro Pagador (custos médicos diretos)	RVS (não definida no estudo): 1) BOC-RGT: 67.0%; 2) BOC-IL28B IL28B CC: 80%; - Retratamento: 66%; IL28B CT ou TT: 62%; 3) BOC-RVR RVR: 85%; - Retratamento: 66%; Sem RVR: 64.4%; 4) TVR-RGT: 74.5%; 5) TVR-IL28B IL28B CC: 80%; - Retratamento: 66.2%; IL28B CT ou TT: 74.6%; 6) PegIFN + RBV: 45%

Gellad et al. (202)	2012	EUA	ACU	60% sexo masculino; 40 anos de idade; Hepatite C crônica: F0: 10%; F1: 36%; F2: 21%; F3: 15%; F4: 18%; VHC-G1: 80%; VHC-G2: 12.7%; VHC-G3: 6.2%; VHC-G4: 1.1%; Doentes naïves ao tratamento	2 estratégias: 1) PegIFNα + RBV (duração padrão, 24 ou 48 semanas); 2) PegIFNα + RBV (terapêutica orientada por resposta virológica)	Sociedade (custos médicos diretos)	RVS (não definida no estudo): <u>VHC-G1</u> Estratégia 1: 39%; Estratégia 2: 39%; <u>VHC-G2</u> Estratégia 1: 75%; Estratégia 2: 77%; <u>VHC-G3</u> Estratégia 1: 69%; Estratégia 2: 69%; <u>VHC-G4</u> Estratégia 1: 60%; Estratégia 2: 73%
Elbasha et al. (208)	2013	Portugal	ACU	70% sexo masculino; Média de idades de 36.7 anos; 98% raça não negra; Hepatite C crônica: <u>Doentes naïves ao tratamento</u> F0: 4.4%; F1: 68.9%; F2: 17.3%; F3: 4.4%; F4: 5.0%; <u>Doentes previamente tratados</u> F0: 4.8%; F1: 53.3%; F2: 21.1%; F3: 7.7%; F4: 13.1%; VHC-G1	2 estratégias: 1) PegIFNα + RBV; 2) PegIFNα + RBV + BOC (estratégias de tratamento delineadas pela EMA no RCM do BOC)	Sistema Nacional de Saúde	RVS (ARN-VHC negativo no final do tratamento e após 24 semanas de seguimento): <u>Naïves, sem cirrose, raça não negra</u> 1) PegIFNα + RBV: 36.6%; 2) PegIFNα + RBV + BOC: 68.2%; <u>Naïves, sem cirrose, raça negra</u> 1) PegIFNα + RBV: 21.2%; 2) PegIFNα + RBV + BOC: 44.4%; <u>Naïves, com cirrose (ambas as coortes)</u> 1) PegIFNα + RBV: 38.5%; 2) PegIFNα + RBV + BOC: 41.7%; <u>Previamente tratados, sem cirrose</u> 1) PegIFNα + RBV: 24.2%; 2) PegIFNα + RBV + BOC: 64.4%; <u>Previamente tratados, com cirrose</u> 1) PegIFNα + RBV: 0.0%; 2) PegIFNα + RBV + BOC: 77.3%; <u>Previamente tratados, respondedores nulos</u> 1) PegIFNα + RBV: 9.8%; 2) PegIFNα + RBV + BOC: 38.8%

<i>Ferrante et al.</i> (210)	2013	EUA	ACU	60% sexo masculino; Média de idades de 49.1 anos; 85.5% raça não negra; 14.5 % raça negra; Hepatite C crónica: F0: 4.4%; F1: 68.9%; F2: 17.3%; F3: 4.4%; F4: 5.0%; VHC-G1; Doentes naïves ao tratamento	3 estratégias: PegIFNα + RBV administrados 4 semanas (período de <i>lead-in</i>) seguidos por: 1) Placebo + PegIFNα + RBV 44 semanas (PR48); 2) BOC + PegIFNα + RBV 24 semanas orientados por resposta (BOC/RGT); 3) BOC + PegIFNα + RBV 44 semanas (BOC/PR48)	Terceiro Pagador	RVS (ARN-VHC indetetável no final do tratamento e por mais de 24 semanas de seguimento): <u>Coorte raça não negra [Coorte raça negra]</u> 1) PR48: 40.2% [23.1%]; 2) BOC/RGT: 66.8% [42.3%]; 3) BOC/PR48: 68.5% [52.7%]
<i>Cammà et al.</i> (212)	2013	Itália	ACE ACU	Sexo masculino; 50 anos de idade; Raça caucasiana; Hepatite C crónica; VHC-G1; Doentes que falharam o tratamento anterior com PegIFN + RBV, em METAVIR F2	3 estratégias: 1) Sem tratamento; 2) PegIFN + RBV + BOC; 3) PegIFN + RBV + TVR	Serviço Nacional de Saúde	RVS (não definida no estudo): 2) BOC <i>lead-in-response-guided</i> RR: 69%; 2) BOC <i>lead-in</i> RR: 75%; 3) TVR RR: 83%; 3) TVR <i>lead-in</i> RR: 88%; 2) BOC boa resposta: 79%; 3) TVR boa resposta: 82%; 2) BOC <i>lead-in</i> PAR: 52%; 3) TVR <i>lead-in</i> PAR: 54%; 3) TVR PAR: 59%; 3) TVR pobre resposta: 33%; 2) BOC pobre resposta: 34%; 3) TVR RN: 29%; 3) TVR <i>lead-in</i> RN: 33%

<i>Hagan et al.</i> (219)	2013	EUA	ACU	50 anos de idade; Hepatite C crónica: F0: 14%; F1: 30%; F2: 19%; F3: 12%; F4: 9.5%; Cirrose descompensada: 15.5%; VHC-G1: 73%; VHC-G2 e G3: 27%; Doentes naïves ao tratamento	2 estratégias: 1) Regimes baseados em IFN; 2) Regimes orais livres de IFN (regimes orais baseados apenas nos AAD)	Sociedade (apenas os custos diretos)	RVS (não definida no estudo): <u>VHC-G1 [G2 e G3]</u> 1) regimes baseados em IFN: F0-F3: 72% [80%]; F4: 38% [43%]; 2) regimes orais livres de IFN: F0-F3: 90% [90%]; F4: 47% [48%]; Cirrose descompensada: 47% [48%]
<i>Blázquez-Pérez et al.</i> (224)	2013	Espanha	ACU	Sexo masculino: 60%; 49 anos de idade; Hepatite C crónica leve; Hepatite C crónica moderada; VHC-G1; Doentes naïves ao tratamento	3 estratégias para cada um dos IP: <u>BOC</u> 1) PegIFN α -2b + RBV (terapêutica dupla); 2) PegIFN α -2b + RBV + BOC (terapêutica tripla com BOC); 3) PegIFN α -2b + RBV + BOC terapêutica guiada pela IL28B (BOC-IL28B); <u>TVR</u> 1) PegIFN α -2a + RBV (terapêutica dupla); 2) PegIFN α -2a + RBV + TVR (terapêutica tripla com TVR); 3) PegIFN α -2a + RBV + TVR terapêutica guiada pela IL28B (TVR-IL28B)	Sistema Nacional de Saúde	RVS (não definida no estudo): <u>BOC</u> Estratégia 1) 40.19%; Estratégia 3) 66.99%; <u>TVR</u> Estratégia 1) 43.77%; Estratégia 3) 68.28%

Apêndices

<i>Chhatwal et al.</i> (227)	2013	EUA	ACU	Sexo feminino: 33%; Sexo masculino: 67%; Média de idades de 52.7 anos; Raça negra: 12%; Raça não negra: 88%; Hepatite C crônica: F0: 4%; F1: 50%; F2: 20%; F3: 7%; F4: 12% (sem score METAVIR, não incluídos: 7%); VHC-G1; Previamente tratados; Experiência ao tratamento anterior: - Não resposta: 36%; - Recaída: 64%	3 estratégias: 1) PegIFN + RBV 48 semanas (PR48); 2) PegIFN + RBV 4 semanas seguidas de BOC + PegIFN + RBV 32 semanas (BOC/RGT); 3) PegIFN + RBV 4 semanas seguidas de BOC + PegIFN + RBV 44 semanas (BOC/PR48)	Terceiro Pagador	RVS (ARN-VHC indetetável no final do tratamento e por mais de 24 semanas de seguimento): 1) PR48: 21%; 2) BOC/RGT: 59%; 3) BOC/PR48: 66%
<i>Barros et al.</i> (236)	2013	Brasil	ACE ACU	45 anos de idade; Hepatite C crônica; VHC-G1, G2 e G3	2 estratégias: 1) PegIFN α -2a (180 μ g/semana) + RBV (15 mg/kg/dia); 2) PegIFN α -2b (1.5 μ g/kg/semana) + RBV (15 mg/kg/dia); Doentes VHC-G1: 48 semanas; Doentes VHC-G2/3: 24 semanas	Sistema Público de Saúde	RVS (não definida no estudo): <u>VHC-G1</u> Estratégia 1: 42.09%; Estratégia 2: 33.44%; <u>VHC-G2/3</u> Estratégia 1: 79.2%; Estratégia 2: 73.8%
<i>Turnes et al.</i> (246)	2013	Espanha	ACE ACU	48 anos de idade; Hepatite C crônica; VHC-G1/4: 78%; VHC-G2/3: 22%; Doentes espanhois naïves ao tratamento	2 estratégias: 1) PegIFN α -2a (180 μ g/semana) + RBV (800-1200 mg/dia); 2) PegIFN α -2b (1.5 μ g/kg/semana) + RBV (800-1400 mg/dia); VHC-G1/4: 48 semanas; VHC-G2/3: 24 semanas	Sistema Nacional de Saúde	RVS (ARN-VHC não detetável no soro 24 semanas após a interrupção do tratamento): <u>VHC-G1/4</u> Estratégia 1: 43.5%; Estratégia 2: 35.9%; <u>VHC-G2/3</u> Estratégia 1: 84.7%; Estratégia 2: 76.0%; <u>Todos os genótipos</u> Estratégia 1: 53.3%; Estratégia 2: 47.4%

<i>Cure et al.</i> (251)	2013	Reino Unido	ACU	3 coortes com hepatite C crônica; VHC-G1; Doentes naïves ao tratamento: <u>30 anos de idade</u> Hepatite C crônica leve: 63.6%; Hepatite C crônica moderada: 32.7%; Cirrose: 3.7%; <u>40 anos de idade</u> Hepatite C crônica leve: 43.4%; Hepatite C crônica moderada: 40.6%; Cirrose: 16.0%; <u>50 anos de idade</u> Hepatite C crônica leve: 30.8%; Hepatite C crônica moderada: 43.3%; Cirrose: 25.9%	3 estratégias: 1) PegIFN α -2a + RBV + TVR; 2) PegIFN α + RBV; 3) PegIFN α -2b + RBV + BOC	Serviço Nacional de Saúde	RVS (ARN-VHC não detetável no soro 24 semanas após a interrupção do tratamento): 1) PegIFN α -2a + RBV + TVR: 73.9%; 2) PegIFN α + RBV: 42.9%; 3) PegIFN α -2b + RBV + BOC: 66.5%
<i>Younossi et al.</i> (256)	2013	EUA	ACU	50 anos de idade; Hepatite C crônica; VHC-G1; Doentes naïves ao tratamento	4 estratégias: 1) PegINF α + RBV + TVR - <i>staging</i> ; 2) PegINF α + RBV + TVR - <i>treat all</i> ; 3) <i>Oral-staging</i> 12 semanas; 4) <i>Oral-treat all</i> 12 semanas	Terceiro Pagador	RVS (não definida no estudo): <u>TVR</u> Geral: 73%; F0-F1: 81%; F2: 75%; F3-F4: 62%

<i>Cure et al.</i> (258)	2013	Reino Unido	ACU	VHC-G1; Doentes naïves ao tratamento; Previamente tratados com PegIFN α + RBV: <u>Recaída (53.5%)</u> F0-F1: 25.4%; F2: 30.5%; F3-F4: 44.1%; <u>Resposta parcial (19.1%)</u> F0-F1: 22.4%; F2: 31.6%; F3-F4: 46.1%; <u>Resposta nula (27.4%)</u> F0-F1: 13.8%; F2: 29.4%; F3-F4: 56.9%	3 estratégias: <u>PegIFNα-2a + RBV + TVR (PR/T)</u> Resposta parcial: PR/T 12 semanas, seguidas de PR 36 semanas; Recaída e resposta nula: PR/T guiada pela resposta: PR/T 12 semanas, seguidas de PR 12 semanas (se alcançada eRVR, definida como ARN-VHC indetetável na semana 4 e na semana 12) ou 36 semanas (se não alcançaram eRVR); <u>PegIFNα-2a + RBV (PR)</u> , 48 semanas; <u>PegIFNα-2a + RBV + BOC (PR/BOC)</u> , guiada pela resposta: PR 4 semanas, seguidas de PR/BOC 44 semanas ou 32 semanas	Serviço Nacional de Saúde	RVS (não definida no estudo): <u>PegIFNα-2a + RBV</u> Recaída: 23.5%; Resposta parcial: 14.8%; Resposta nula: 5.4%; <u>PegIFNα-2a + RBV + TVR</u> Recaída: 83.0%; Resposta parcial: 57.2%; Resposta nula: 29.2%; <u>PegIFNα-2a + RBV + BOC</u> Recaída: 60.7; Resposta parcial: 59.5; Resposta nula: não aplicável
<i>Petta et al.</i> (260)	2014	Itália	ACE ACU	Sexo masculino; 50 anos de idade; Raça caucasiana; Hepatite C crônica (F2); VHC-G1; Doentes naïves ao tratamento	3 estratégias: 1) PegINF α + RBV + BOC, <i>response-guided therapy</i> (RGT); 2) PegINF α + RBV + TVR, <i>response-guided therapy</i> (RGT); 3) PegINF α + RBV + SOF	Serviço Nacional de Saúde	RVS (não definida no estudo): Estratégia 1) 66.8%; Estratégia 2) 74.6%; Estratégia 3) 89.0%

<i>Brogan et al.</i> (262)	2014	EUA	ACE ACU	4 subgrupos, VHC-G1, hepatite C crônica (F0-F4): <u>Doentes naïves ao tratamento</u> Sexo masculino: 59%; Média de idades de 47 anos; <u>Doentes com recaída a PegIFNα + RBV</u> Sexo masculino: 68%; Média de idades de 51 anos; <u>Doentes com resposta parcial a PegIFNα + RBV</u> Sexo masculino: 58%; Média de idades de 51 anos; <u>Doentes com resposta nula a PegIFNα + RBV</u> Sexo masculino: 76%; Média de idades de 50 anos	2 estratégias: 1) PegIFNα-2a + RBV + TVR; 2) PegIFNα-2a + RBV	Terceiro Pagador (custos diretos médicos)	RVS (ARN-VHC não detetável no soro 24 semanas após a interrupção do tratamento): Doentes naïves/ recaída/ resposta parcial/ resposta nula <u>Estratégia 1:</u> F0: 85%/ 88%/ 72%/ 37%; F1: 85%/ 88%/ 72%/ 37%; F2: 79%/ 86%/ 79%/ 43%; F3: 64%/ 86%/ 56%/ 42%; F4: 71%/ 84%/ 34%/ 14%; <u>Estratégia 2:</u> F0: 48%/ 35%/ 0%/ 0%; F1: 48%/ 35%/ 0%/ 0%; F2: 49%/ 28%/ 43%/ 8%; F3: 35%/ 13%/ 0%/ 0%; F4: 38%/ 7%/ 20%/ 10%
<i>Hagan et al.</i> (265)	2014	EUA	ACU ACE	50 anos de idade; Hepatite C crônica: F0: 17%; F1: 35%; F2: 22%; F3: 14%; F4: 12%; VHC-G1; Doentes naïves ao tratamento e doentes já sujeitos a tratamento	2 estratégias: 1) SOF + RBV 24 semanas; 2) SOF + SMV 12 semanas; Terapia de resgate: SOF + LDV	Sociedade	RVS (não definida no estudo): 1) SOF + RBV, F0-F4: 70%; 2) SOF + SMV Q80K ⁺ , F0-F2: 89%; Q80K ⁺ , F3-F4: 91%; Q80K, F0-F4: 98%; Terapia de resgate, SOF + LDV, F0-F4: 96%

Cortesi et al. (266)	2014	Itália	ACE ACU	<p>Hepatite C crônica: F0: 51 anos de idade; F1: 52 anos de idade; F2: 55 anos de idade; F3: 59 anos de idade; F4: 57 anos de idade; F0: 6%; F1: 17%; F2: 51%; F3: 4%; F4: 22%; Genótipo IL-28B, tipo CC: 33%; VHC-G1; Doentes naïves ao tra- tamento</p>	<p>2 estratégias terapêuticas: 1) PegIFNα + RBV + TVR terapêu- tica guiada pela IL28B (TVR- IL28B); 2) PegIFNα + RBV + BOC, <i>res- ponse-guided therapy</i> (BOC-RGT); 3 estratégias de seleção: 1) tratar todos os doentes F1-F4; 2) tratar apenas doentes F2-F4; 3) tratar apenas doentes F3-F4</p>	Sistema Nacional de Saúde	<p>RVS (não definida no estudo): <u>TVR-IL28B</u> F1 e F2, IL-28 CC (diretamente para Pe- gIFNα + RBV): 72%; F1, PegIFNα + RBV + TVR: 81%; F1 e F2, IL-28B CC retratamento PegIFNα + RBV + TVR (não alcançaram RVS após Pe- gIFNα + RBV): 73%; F2, PegIFNα + RBV + TVR: 75%; F3, IL-28 CC (diretamente para PegIFNα + RBV): 41%; F3, PegIFNα + RBV + TVR: 62%; F3, IL-28B CC retratamento PegIFNα + RBV + TVR (não alcançaram RVS após PegIFNα + RBV): 57%; F4, PegIFNα + RBV + TVR: 62%; <u>BOC-RGT</u> F1 e F2, RVR, PegIFNα + RBV: 86%; F1 e F2, sem RVR, PegIFNα + RBV + BOC: 70%; F1 e F2 retratamento PegIFNα + RBV + BOC (com RVR, não alcançaram RVS após Pe- gIFNα + RBV): 66%; F3, RVR, PegIFNα + RBV: 66%; F3, sem RVR, PegIFNα + RBV + BOC: 54%; F3 retratamento PegIFNα + RBV + BOC (com RVR, não alcançaram RVS após Pe- gIFNα + RBV): 44%; F4, PegIFNα + RBV + BOC: 55%</p>
-------------------------	------	--------	------------	---	--	---------------------------------	--

Petta et al. (273)	2014	Itália	ACE ACU	Sexo masculino; 50 anos de idade; Raça caucasiana; Hepatite C crônica; VHC-G1a, G1b; Doentes naïves ao tratamento	2 estratégias: 1) PegIFN α + RBV + BOC (TT - terapêutica tripla); 2) PegIFN α + RBV (TD - terapêutica dupla)	Serviço Nacional de Saúde	RVS (não definida no estudo): <u>F0-F3/ queda ARN-VHC >1 log semana 4/ VHC-G1a/ CVE/ Índice de Massa Corporal (IMC) \geq30:</u> TT: 50.1%; TD: 50.2%; <u>F0-F3/ queda ARN-VHC >1 log semana 4/ VHC-G1b/ CVE/ IMC \geq30:</u> TT: 63.5%; TD: 50.2%; <u>F0-F3/ queda ARN-VHC >1 log semana 4/ VHC-G1a/ CVB/ IMC \geq30:</u> TT: 89.4%; TD: 69.4%; <u>F0-F3/ queda ARN-VHC >1 log semana 4/ VHC-G1a/ CVE/ IMC <30:</u> TT: 71.1%; TD: 50.2%; <u>F0-F3/ queda ARN-VHC >1 log semana 4/ VHC-G1b/ CVB/ IMC \geq30:</u> TT: 94.5%; TD: 69.4%; <u>F0-F3/ queda ARN-VHC >1 log semana 4/ VHC-G1a/ CVB/ IMC <30:</u> TT: 95.4%; TD: 69.4%; <u>F0-F3/ queda ARN-VHC >1 log semana 4/ VHC-G1b/ CVB/ IMC <30:</u> TT: 97.7%; TD: 69.4%; <u>F0-F3/ queda ARN-VHC >1 log semana 4/ VHC-G1b/ CVE/ IMC <30:</u> TT: 83.5%; TD: 50.2%; <u>F0-F3/ queda ARN-VHC <1 log semana 4/ VHC-G1a/ CVE/ IMC \geq30:</u> TT: 10.8%; TD: 3.3%; <u>F0-F3/ queda ARN-VHC <1 log semana 4/ VHC-G1b/ CVE/ IMC \geq30:</u>
-----------------------	------	--------	------------	--	--	---------------------------------	---

							<p>TT: 20.0%; TD: 3.3%; <u>F0-F3/ queda ARN-VHC <1 log semana 4/ VHC-G1a/ CVE/ IMC <30:</u> TT: 23.0%; TD: 3.3%; <u>F0-F3/ queda ARN-VHC <1 log semana 4/ VHC-G1b/ CVE/ IMC <30:</u> TT: 38.1%; TD: 3.3%; <u>F0-F3/ queda ARN-VHC <1 log semana 4/ VHC-G1a/ CVB/ IMC ≥30:</u> TT: 50.6%; TD: 7.2%; <u>F0-F3/ queda ARN-VHC <1 log semana 4/ VHC-G1b/ CVB/ IMC ≥30:</u> TT: 67.8%; TD: 7.2%; <u>F0-F3/ queda ARN-VHC <1 log semana 4/ VHC-G1a/ CVB/ IMC <30:</u> TT: 71.6%; TD: 7.2%; <u>F0-F3/ queda ARN-VHC <1 log semana 4/ VHC-G1b/ CVB/ IMC <30:</u> TT: 83.8%; TD: 7.2%; <u>F4/ queda ARN-VHC >1 log semana 4/ VHC-G1a/ CVE/ IMC ≥30:</u> TT: 22.1%; TD: 26.2%; <u>F4/ queda ARN-VHC >1 log semana 4/ VHC-G1b/ CVE/ IMC ≥30:</u> TT: 36.9%; TD: 26.2%; <u>F4/ queda ARN-VHC >1 log semana 4/ VHC-G1a/ CVE/ IMC <30:</u> TT: 41.2%; TD: 26.2%; <u>F4/ queda ARN-VHC >1 log semana 4/ VHC-G1a/ CVB/ IMC ≥30:</u></p>
--	--	--	--	--	--	--	---

						<p>TT: 70.6%; TD: 44.5%; <u>F4/ queda ARN-VHC >1 log semana 4/ VHC- G1b/ CVE/ IMC <30:</u> TT: 59.0%; TD: 26.2%; <u>F4/ queda ARN-VHC >1 log semana 4/ VHC- G1b/ CVB/ IMC ≥30:</u> TT: 83.2%; TD: 44.5%; <u>F4/ queda ARN-VHC >1 log semana 4/ VHC- G1a/ CVB/ IMC <30:</u> TT: 85.5%; TD: 44.5%; <u>F4/ queda ARN-VHC >1 log semana 4/ VHC- G1b/ CVB/ IMC <30:</u> TT: 92.4%; TD: 44.5%; <u>F4/ queda ARN-VHC <1 log semana 4/ VHC- G1a/ CVE/ IMC ≥30:</u> TT: 3.3%; TD: 1.2%; <u>F4/ queda ARN-VHC <1 log semana 4/ VHC- G1b/ CVE/ IMC ≥30:</u> TT: 6.6%; TD: 1.2%; <u>F4/ queda ARN-VHC <1 log semana 4/ VHC- G1a/ CVE/ IMC <30:</u> TT: 7.8%; TD: 1.2%; <u>F4/ queda ARN-VHC <1 log semana 4/ VHC- G1b/ CVE/ IMC <30:</u> TT: 14.9%; TD: 1.2%; <u>F4/ queda ARN-VHC <1 log semana 4/ VHC- G1a/ CVB/ IMC ≥30:</u> TT: 22.6%; TD: 2.7%; <u>F4/ queda ARN-VHC <1 log semana 4/ VHC- G1b/ CVB/ IMC ≥30:</u></p>
--	--	--	--	--	--	--

							TT: 37.5%; TD: 2.7%; <u>F4/ queda ARN-VHC <1 log semana 4/ VHC-G1a/ CVB/ IMC <30:</u> TT: 41.8%; TD: 2.7%; <u>F4/ queda ARN-VHC <1 log semana 4/ VHC-G1b/ CVB/ IMC <30:</u> TT: 59.6%; TD: 2.7%
Vellopoulou et al. (274)	2014	Holanda	ACU ACE	2 coortes com hepatite C crónica: <u>Doentes naïves ao tratamento</u> Sexo masculino: 59%; 3 faixas etárias: ≤35, 35-45, >45 anos de idade; <u>Doentes com experiência terapêutica anterior</u> Sexo masculino: 68%; 50 anos de idade	3 estratégias: 1) PegIFN + RBV (PR); 2) PegIFN + RBV + TVR (PRT); 3) PegIFN + RBV + BOC (PRB)	Sociedade (custos diretos e indiretos)	RVS (não definida no estudo): <u>Doentes naïves ao tratamento</u> Estratégia 1) 42.9%; Estratégia 2) 74.1%; Estratégia 3) 66.8%; <u>Doentes com experiência terapêutica anterior</u> <u>recaída/ resposta parcial/ resposta nula</u> Estratégia 1) 23.5%/ 14.8%/ 5.4%; Estratégia 2) 83.9%/ 61.3%/ 57.2%; Estratégia 3) 62.2%/ 65.3%/ Não incluído

Warren et al. (277)	2014	Austrália	ACE ACU	<p>2 coortes com infecção crónica pelo VHC-G1: <u>Doentes naïves ao tratamento</u> Sexo masculino: 58.7%; 49 anos de idade; Fibrose leve: 38.8%; Fibrose moderada: 55.4%; Cirrose compensada: 5.8%; <u>Doentes com experiência terapêutica anterior</u> Sexo masculino: 68.6%; 51 anos de idade; Fibrose leve: 21.6%; Fibrose moderada: 52.8%; Cirrose compensada: 25.6%</p>	<p>2 estratégias: 1) PegIFN + RBV; 2) PegIFN + RBV + TVR</p>	Sistema de Saúde	<p>RVS (ARN-VHC não detetável no soro 24 semanas após a conclusão do tratamento): <u>Doentes naïves ao tratamento, fibrose leve/ fibrose moderada/ cirrose compensada</u> Estratégia 1) 48.3%/ 45.1%/ 38.1%; Estratégia 2) 85.1%/ 75.0%/ 71.4%; <u>Doentes com experiência terapêutica anterior, fibrose leve/ fibrose moderada/ cirrose compensada</u> Estratégia 1) 20.0%/ 16.4%/ 10.0%; Estratégia 2) 72.5%/ 72.0%/ 47.2%</p>
------------------------	------	-----------	------------	--	--	------------------	--

<i>San Miguel et al. (278)</i>	2014	Espanha	ACU	50 anos de idade; Hepatite C crónica leve (F0-F1): 50%; Hepatite C crónica moderada (F2-F3): 50%; VHC-G1, G2 e G3; Doentes naïves ao tratamento e doentes já sujeitos a tratamento	<u>Doentes naïves</u> <u>VHC-G1</u> 1) PegIFN + RBV + SOF 12 semanas; 2) RBV + SOF 24 semanas; 3) PegIFN + RBV 48 semanas; 4) PegIFN + RBV + BOC; 5) PegIFN + RBV + TVR; <u>VHC-G2</u> 1) RBV + SOF 12 semanas; 2) PegIFN + RBV 24 semanas; <u>VHC-G3</u> 1) PegIFN + RBV + SOF 12 semanas; 2) RBV + SOF 24 semanas; 3) PegIFN + RBV 24 semanas; <u>Doentes sujeitos a terapêutica prévia</u> <u>VHC-G2</u> 1) RBV + SOF 12 semanas; 2) PegIFN + RBV 48 semanas; <u>VHC-G3</u> 1) PegIFN + RBV + SOF 12 semanas; 2) RBV + SOF 24 semanas; 3) PegIFN + RBV 48 semanas;	Sistema Nacional de Saúde	RVS (ARN-VHC não detetável no soro 12 semanas após a conclusão do tratamento) <u>Doentes naïves</u> <u>VHC-G1</u> 1) PegIFN + RBV + SOF 12 semanas: 89.7%; 2) RBV + SOF 24 semanas: 65.4%; 3) PegIFN + RBV 48 semanas: 47.6%; 4) PegIFN + RBV + BOC: 66.7%; 5) PegIFN + RBV + TVR: 74.6%; <u>VHC-G2</u> 1) RBV + SOF 12 semanas: 94.5%; 2) PegIFN + RBV 24 semanas: 77.6%; <u>VHC-G3</u> 1) PegIFN + RBV + SOF 12 semanas: 97.4%; 2) RBV + SOF 24 semanas: 93.3%; 3) PegIFN + RBV 24 semanas: 62.5%; <u>Doentes sujeitos a terapêutica prévia</u> <u>VHC-G2</u> 1) RBV + SOF 12 semanas: 82.0%; 2) PegIFN + RBV 48 semanas: 58.7%; <u>VHC-G3</u> 1) PegIFN + RBV + SOF 12 semanas: 83.3%; 2) RBV + SOF 24 semanas: 77.2%; 3) PegIFN + RBV 48 semanas: 54.5%
<i>Iannazzo et al. (290)</i>	2015	Itália	ACE ACU	54.7% sexo masculino; 46 anos de idade; Hepatite C crónica: F0: 10.94%; F1: 18.75%; F2: 70.31%; VHC-G1; Doentes naïves ao tratamento	4 estratégias: 1) BOC + PegIFN + RBV, estratégia guiada pela <i>guideline</i> (GG - BOC); 2) TVR + PegIFN + RBV, estratégia guiada pela <i>guideline</i> (GG - TVR); 3) BOC + PegIFN + RBV, estratégia guiada pelo modelo (GM - BOC); 4) TVR + PegIFN + RBV, estratégia guiada pelo modelo (GM - TVR)	Sistema Nacional de Saúde (custos médicos diretos)	RVS (não definida no estudo): BOC + PegIFN + RBV: 67.0%; BOC + PegIFN + RBV retratamento: 66.0%; TVR + PegIFN + RBV: 75.0%; TVR + PegIFN + RBV retratamento: 64.0%; (Estratégia GG - RVS em doentes que alcançaram RVR: 90.9%; Estratégia GM - RVS em doentes com teste do modelo positivo: 93.8%)

Younossi et al. (291)	2015	EUA	ACE ACU	<p>Média de idades de 52 anos; Hepatite C crónica: F0: 7%; F1: 31%; F2: 27%; F3: 18%; F4: 17%; VHC-G1a: 68%; Doentes naïves ao tratamento; Doentes já sujeitos a tratamento: - Recaída: 50%; - Resposta nula: 25%; - Resposta parcial: 25%</p>	<p><u>VHC-G1/ naïves/ sem cirrose</u> Sem tratamento; PegIFN + RBV + BOC (RGT); PegIFN + RBV (24 semanas) + SMV (12 semanas); RBV + SOF (24 semanas); PegIFN + RBV + SOF (12 semanas); SOF + SMV (12 semanas); LED/SOF (8 semanas); LED/SOF (12 semanas); <u>VHC-G1/ naïves/ com cirrose</u> Sem tratamento; PegIFN + RBV + BOC (RGT); PegIFN + RBV (24 semanas) + SMV (12 semanas); RBV + SOF (24 semanas); PegIFN + RBV + SOF (12 semanas); SOF + SMV (24 semanas); LED/SOF (12 semanas); <u>VHC-G1/ terapêutica prévia PegIFN + RBV/ sem cirrose</u> Sem tratamento; PegIFN + RBV + BOC (RGT); PegIFN + RBV (24 semanas) + SMV (12 semanas); PEG + RBV + SOF (12 semanas); RBV + SOF (24 semanas); RBV + SOF + SMV (12 semanas); SOF + SMV (12 semanas); LED/SOF (12 semanas); <u>VHC-G1/ terapêutica prévia PEG + RBV/ com cirrose</u> Sem tratamento; PEG + RBV + BOC (RGT); PEG + RBV (24 semanas) + SMV (12 semanas); PEG + RBV + SOF (12 semanas); RBV + SOF (24 semanas);</p>	Terceiro Pagador	<p>RVS (ARN-VHC não detetável no soro 12 semanas após a conclusão do tratamento): 1) LDV/SOF 8 semanas <u>Naïves VHC-G1a [VHC-G1b]:</u> F0: 89.77% [93.99%]; F1: 95.56% [100.00%]; F2: 91.85% [96.18%]; F3: 95.34% [99.82%]; F4: NA [NA]; 2) LDV/SOF 12 semanas <u>Naïves VHC-G1a [VHC-G1b]:</u> F0: 99.40% [100.00%]; F1: 92.66% [96.63%]; F2: 97.49% [100.00%]; F3: 95.97% [100.00%]; F4: 96.75% [97.44%]; <u>Terapêutica prévia (PegIFN + RBV + IP) VHC-G1a [VHC-G1b]:</u> F0-F3: 96.15% [96.15%]; F4: 85.71% [85.71%]; 3) LDV/SOF 24 semanas <u>Terapêutica prévia (PegIFN + RBV ou PegIFN + RBV + IP) VHC-G1a [VHC-G1b]:</u> F0-F3: NA [NA]; F4: 100.00% [100.00%]; 4) SOF + PegIFN + RBV <u>Naïves VHC-G1a [VHC-G1b]:</u> F0: 102.47% [91.57%]; F1-F2: 92.75% [82.88%]; F3: 91.69% [81.93%]; F4: 79.98% [71.47%]; <u>Terapêutica prévia Recaída VHC-G1a [VHC-G1b]:</u> F0-F1: 102.47% [91.57%]; F2: 92.75% [82.88%]; F3: 91.69% [81.93%]; F4: 79.98% [71.47%]; <u>Resposta nula/ parcial VHC-G1a [VHC-G1b]:</u> F0-F3: 72.00% [72.00%]; F4: 62.00% [62.00%];</p>
-----------------------	------	-----	------------	--	--	------------------	--

					<p>RBV + SOF + SMV (12 semanas); SOF + SMV (24 semanas); LED/SOF (24 semanas); <u>VHC-G1/ terapêutica prévia Peg- IFN + RBV + IP/ sem cirrose</u> Sem tratamento; PEG + RBV + SOF (12 semanas); RBV + SOF (24 semanas); LED/SOF (12 semanas); <u>VHC-G1/ terapêutica prévia Peg- IFN + RBV + IP/ com cirrose</u> Sem tratamento; PEG + RBV + SOF (12 semanas); RBV + SOF (24 semanas); LED/SOF (24 semanas)</p>	<p>5) SMV + PegIFN + RBV <u>Naïves VHC-G1a [VHC-G1b]:</u> F0-F2: 78.59% [88.81%]; F3: 68.66% [77.60%]; F4: 55.57% [65.40%]; <u>Terapêutica prévia (PegIFN + RBV)</u> <u>Recaída VHC-G1a [VHC-G1b]:</u> F0-F2: 72.76% [88.95%]; F3: 64.50% [78.85%]; F4: 65.95% [80.62%]; <u>Resposta parcial VHC-G1a [VHC-G1b]:</u> F0-F3: 54.76% [86.70%]; F4: 41.74% [66.09%]; <u>Resposta nula VHC-G1a [VHC-G1b]:</u> F0-F3: 37.78% [59.83%]; F4: 18.48% [29.25%]; 6) SOF + SMV 12 semanas <u>Naïves VHC-G1a [VHC-G1b]:</u> F0-F1: 84.81% [94.23%]; F2: 96.92% [100.00%]; F3: 97.90% [100.00%]; F4: 65.27% [71.79%]; <u>Terapêutica prévia (PegIFN + RBV)</u> <u>Recaída VHC-G1a [VHC-G1b]:</u> F0-F1: 84.81% [94.23%]; F2: 96.92% [100.00%]; F3: 97.90% [100.00%]; F4: 65.27% [71.79%]; <u>Resposta parcial VHC-G1a [VHC-G1b]:</u> F0-F1: 84.81% [94.23%]; F2: 96.92% [100.00%]; F3: 97.90% [100.00%]; F4: 83.92% [92.31%]; <u>Resposta nula VHC-G1a [VHC-G1b]:</u> F0-F1: 84.81% [94.23%]; F2: 96.92% [100.00%]; F3-F4: 97.90% [100.00%]; 7) SOF + SMV 24 semanas <u>Naïves VHC-G1a [VHC-G1b]:</u> F0-F3: - [-];</p>
--	--	--	--	--	---	---

							<p>F4: 100.00% [100.00%]; <u>Terapêutica prévia</u> <u>Recaída VHC-G1a [VHC-G1b]:</u> F0-F3: - [-]; F4: 100.00% [100.00%]; <u>Resposta parcial VHC-G1a [VHC-G1b]:</u> F0-F3: - [-]; F4: 100.00% [100.00%]; <u>Resposta nula VHC-G1a [VHC-G1b]:</u> F0-F3: - [-]; F4: 100.00% [100.00%]; 8) SOF + RBV 24 semanas <u>Naïves VHC-G1a [VHC-G1b]:</u> F0-F2: 81.27% [43.34%]; F3-F4: 55.25% [29.41%]; <u>Terapêutica prévia (PegIFN + RBV ou PegIFN + RBV + IP) VHC-G1a [VHC-G1b]:</u> F0-F3: 78.83% [78.83%]; F4: 64.18% [64.18%]; 9) BOC + PegIFN + RBV <u>Naïves VHC-G1a [VHC-G1b]:</u> F0-F2: 63.47% [71.18%]; F3: 47.53% [53.30%]; F4: 52.05% [62.19%]; <u>Terapêutica prévia (PegIFN + RBV)</u> <u>Recaída VHC-G1a [VHC-G1b]:</u> F0-F2: 66.66% [87.11%]; F3: 54.02% [70.59%]; F4: 35.75% [46.72%]; <u>Resposta parcial VHC-G1a [VHC-G1b]:</u> F0-F2: 39.23% [51.26%]; F3: 31.79% [41.54%]; F4: 21.04% [27.49%]; <u>Resposta nula VHC-G1a [VHC-G1b]:</u> F0-F2: 46.32% [34.19%]; F3: 55.32% [40.83%]; F4: 36.88% [27.22%]</p>
--	--	--	--	--	--	--	---

Apêndices

Leidner et al. (310)	2015	EUA	ACE ACU	55 anos de idade; Hepatite C crônica: F0-F4; VHC-G1; Doentes naïves ao tratamento	9 estratégias: 1) Doente início em F0: tratamento em F0, F1, F2 ou F3; 2) Doente início em F1: tratamento em F1, F2 ou F3; 3) Doente início em F2: tratamento em F2 ou F3	Sociedade	RVS (não definida no estudo): Tratamento genérico - qualquer medicamento emergente (AAD) ou suas combinações: 90%
Chhatwal et al. (312)	2015	EUA	ACE ACU	Hepatite C crônica: F0-F4; VHC-G1, G2, G3 e G4; Doentes naïves (com ou sem tolerância ao IFN) e doentes com experiência terapêutica prévia	<u>VHC-G1/ naïves/ tolerância ao IFN</u> 1) PEG + RBV + BOC (24-48 semanas); 2) PEG + RBV + TVR (24-48 semanas); 3) LDV/SOF (8-12 semanas); <u>VHC-G1/ naïves/ sem tolerância ao IFN</u> 1) Sem tratamento; 2) LDV/SOF (8-12 semanas); <u>VHC-G1/ experiência terapêutica</u> 1) PEG + RBV + BOC (36-48 semanas); 2) PEG + RBV + TVR (48 semanas); 3) LDV/SOF (12-24 semanas); <u>VHC-G2/ naïves/ tolerância ao IFN</u> 1) PEG + RBV (24 semanas); 3) RBV + SOF (12 semanas); <u>VHC-G2/ naïves/ sem tolerância ao IFN</u> 1) Sem tratamento; 2) RBV + SOF (12 semanas); <u>VHC-G2/ experiência terapêutica</u> 1) PEG + RBV (24 semanas); 2) RBV + SOF (12 semanas); <u>VHC-G3/ naïves/ tolerância ao IFN</u> 1) PEG + RBV (24 semanas); 2) RBV + SOF (24 semanas);	Terceiro Pagador	RVS (não definida no estudo): <u>VHC-G1/ naïves/ tolerância ao IFN sem cirrose [com cirrose]</u> PEG + RBV + BOC (24-48 semanas): 67% [52%]; PEG + RBV + TVR (24-48 semanas): 75% [62%]; LDV/SOF (8 semanas): 97% [-] ; LDV/SOF (12 semanas): 96% [97%]; <u>VHC-G1/ naïves/ sem tolerância ao IFN sem cirrose [com cirrose]</u> Sem tratamento: 0%; LDV/SOF (8 semanas): 97% [-] ; LDV/SOF (12 semanas): 96% [97%]; <u>VHC-G1/ experiência terapêutica sem cirrose [com cirrose]</u> PEG + RBV + BOC (36-48 semanas): 58% [52%]; PEG + RBV + TVR (48 semanas): 70% [58%]; LDV/SOF (12 semanas): 95% [-]; LDV/SOF (24 semanas): [-] 99%; <u>VHC-G2/ naïves/ tolerância ao IFN sem cirrose [com cirrose]</u> PEG + RBV (24 semanas): 81% [62%]; RBV + SOF (12 semanas): 97% [83%]; <u>VHC-G2/ naïves/ sem tolerância ao IFN sem cirrose [com cirrose]</u> Sem tratamento: 0%;

					<p><u>VHC-G3/ naïves/ sem tolerância ao IFN</u> 1) Sem tratamento; 2) RBV + SOF (24 semanas); <u>VHC-G3/ experiência terapêutica</u> 1) PEG + RBV (24 semanas); 2) RBV + SOF (24 semanas); <u>VHC-G4/ naïves/ tolerância ao IFN</u> 1) PEG + RBV (48 semanas); 2) PEG + RBV + SOF (12 semanas); <u>VHC-G4/ naïves/ sem tolerância ao IFN</u> 1) Sem tratamento; 2) RBV + SOF (24 semanas); <u>VHC-G4/ experiência terapêutica</u> 1) PEG + RBV (48 semanas); 2) PEG + RBV + SOF (12 semanas)</p>		<p>RBV + SOF (12 semanas): 92% [94%]; <u>VHC-G2/ experiência terapêutica sem cirrose [com cirrose]</u> PEG + RBV (24 semanas): 65% [51%]; RBV + SOF (12 semanas): 96% [60%]; <u>VHC-G3/ naïves/ tolerância ao IFN sem cirrose [com cirrose]</u> PEG + RBV (24 semanas): 70% [49%]; RBV + SOF (24 semanas): 94% [92%]; <u>VHC-G3/ naïves/ sem tolerância ao IFN sem cirrose [com cirrose]</u> Sem tratamento: 0%; RBV + SOF (24 semanas): 93% [92%]; <u>VHC-G3/ experiência terapêutica sem cirrose [com cirrose]</u> PEG + RBV (24 semanas): 60% [47%]; RBV + SOF (24 semanas): 85% [60%]; <u>VHC-G4/ naïves/ tolerância ao IFN sem cirrose [com cirrose]</u> PEG + RBV (48 semanas): 58% [32%]; PEG + RBV + SOF (12 semanas): 99% [85%]; <u>VHC-G4/ naïves/ sem tolerância ao IFN sem cirrose [com cirrose]</u> Sem tratamento: 0%; RBV + SOF (24 semanas): 93% [93%]; <u>VHC-G4/ experiência terapêutica sem cirrose [com cirrose]</u> PEG + RBV (48 semanas): 31% [24%]; PEG + RBV + SOF (12 semanas): 69% [69%]</p>
--	--	--	--	--	--	--	--

<i>Linaz et al.</i> (314)	2015	EUA	ACU	Hepatite C crônica: sem cirrose e com cirrose; VHC-G2, G3; Doentes naïves ao tratamento: - média de idades: 48 anos; - 66% sexo masculino; Doentes já sujeitos a tratamento: - média de idades: 54 anos; - 71% sexo masculino	<u>Doentes naïves</u> <u>VHC-G2</u> 1) Sem tratamento; 2) PegIFN + RBV 24 semanas; 3) SOF + RBV 12 semanas; <u>VHC-G3</u> 1) Sem tratamento; 2) PegIFN + RBV 24 semanas; 3) SOF + RBV 12 semanas; 4) SOF + RBV 24 semanas; 5) PegIFN + RBV + SOF 12 semanas; <u>Doentes sujeitos a terapêutica pré-via</u> <u>VHC-G2</u> 1) Sem tratamento; 2) SOF + RBV 12 semanas; 3) SOF + RBV 16 semanas; <u>VHC-G3</u> 1) Sem tratamento; 2) SOF + RBV 12 semanas; 3) SOF + RBV 16 semanas; 4) SOF + RBV 24 semanas; 5) PegIFN + RBV + SOF 12 semanas	Terceiro Pagador	RVS (não definida no estudo): <u>VHC-G2 naïves sem cirrose [com cirrose]:</u> PegIFN + RBV 24 semanas: 82% [62%]; SOF + RBV 12 semanas: 98% [90%]; <u>VHC-G3 naïves sem cirrose [com cirrose]:</u> PegIFN + RBV 24 semanas: 71% [29%]; SOF + RBV 12 semanas: 61% [34%]; SOF + RBV 24 semanas: 93% [90%]; PegIFN + RBV + SOF 12 semanas: 82% [82%]; <u>VHC-G2 experiência terapêutica sem cirrose [com cirrose]:</u> SOF + RBV 12 semanas: 96% [58%]; SOF + RBV 16 semanas: 99% [77%]; <u>VHC-G3 experiência terapêutica sem cirrose [com cirrose]:</u> SOF + RBV 12 semanas: 37% [19%]; SOF + RBV 16 semanas: 59% [57%]; SOF + RBV 24 semanas: 86% [59%]; PegIFN + RBV + SOF 12 semanas: 83% [82%]
<i>Kuwabara et al.</i> (316)	2015	Japão	ACE	Sexo masculino: 34.4%; 55 anos de idade; Hepatite C crônica: F0: 4.6%; F1: 70.8%; F2: 20%; F3: 4.6%; F4: 0%; VHC-G1; Doentes naïves ao tratamento	4 estratégias: 1) nenhum tratamento; 2) SMV + PegIFNα-2b + RBV; 3) TVR + PegIFNα-2b + RBV; 4) PegIFNα-2b + RBV	Seguro de Saúde Nacional Japonês	RVS (não definida no estudo): <u>SMV + PegIFNα-2b + RBV</u> F0-F2: 85.0%; F3: 67.0%; <u>TVR + PegIFNα-2b + RBV</u> F0-F2: 77.0%; F3: 54.6%; <u>PegIFNα-2b + RBV</u> F0-F2: 54.4%; F3: 30.0%

Cure et al. (325)	2015	Reino Unido	ACE ACU	Hepatite C crônica: F0-F3: 80%; F4: 20%; VHC-G1 a G6; Doentes naïves (elegí- veis ou não para IFN) e doentes com experi- ência terapêutica pré- via (elegíveis ou não para IFN)	<p><u>VHC-G1/ naïves/ elegíveis para IFN</u></p> <p>1) SOF + PegIFNα-2a + RBV (12 semanas);</p> <p>2) TVR + PegIFNα-2a + RBV;</p> <p>3) BOC + PegIFNα-2a + RBV;</p> <p>4) PegIFNα-2a + RBV (48 sema- nas);</p> <p><u>VHC-G1/ naïves/ inelegíveis para IFN</u></p> <p>1) Sem tratamento;</p> <p>2) SOF + RBV (24 semanas);</p> <p><u>VHC-G2/ naïves/ elegíveis para IFN</u></p> <p>1) SOF + RBV (12 semanas);</p> <p>2) PegIFNα-2a + RBV (24 sema- nas);</p> <p><u>VHC-G2/ naïves/ inelegíveis para IFN</u></p> <p>1) Sem tratamento;</p> <p>2) SOF + RBV (12 semanas);</p> <p><u>VHC-G2/ experiência terapêutica/ elegíveis para IFN</u></p> <p>1) Sem tratamento;</p> <p>2) SOF + RBV (12 semanas);</p> <p>3) PegIFNα-2a + RBV (48 sema- nas);</p> <p><u>VHC-G2/ experiência terapêutica/ inelegíveis para IFN</u></p> <p>1) Sem tratamento;</p> <p>2) SOF + RBV (12 semanas);</p> <p><u>VHC-G3/ naïves/ elegíveis para IFN</u></p> <p>1) SOF + PegIFNα-2a + RBV (12 semanas);</p> <p>2) PegIFNα-2a + RBV (24 sema- nas);</p> <p><u>VHC-G3/ naïves/ inelegíveis para IFN</u></p> <p>1) Sem tratamento;</p>	Sistema Nacional de Saúde e Serviços Sociais	<p>RVS (não definida no estudo):</p> <p><u>VHC-G1/ naïves/ elegíveis para IFN sem cir- rose [com cirrose]:</u></p> <p>1) SOF + PegIFNα-2a + RBV: 91.7% [80.8%];</p> <p>2) TVR + PegIFNα-2a + RBV: 75.4% [61.9%];</p> <p>3) BOC + PegIFNα-2a + RBV: 64.1% [55.0%];</p> <p>4) PegIFNα-2a + RBV: 43.6% [23.6%];</p> <p><u>VHC-G1/ naïves/ inelegíveis para IFN sem cirrose [com cirrose]:</u></p> <p>1) Sem tratamento: 0.0% [0.0%];</p> <p>2) SOF + RBV: 67.6% [36.4%];</p> <p><u>VHC-G2/ naïves/ elegíveis para IFN sem cir- rose [com cirrose]:</u></p> <p>1) SOF + RBV: 96.7% [85.7%];</p> <p>2) PegIFNα-2a + RBV: 81.5% [61.5%];</p> <p><u>VHC-G2/ naïves/ inelegíveis para IFN sem cirrose [com cirrose]:</u></p> <p>1) Sem tratamento: 0.0% [0.0%];</p> <p>2) SOF + RBV: 93.4% [94.7%];</p> <p><u>VHC-G2/ experiência terapêutica/ elegíveis para IFN sem cirrose [com cirrose]:</u></p> <p>1) Sem tratamento: 0.0% [0.0%];</p> <p>2) SOF + RBV: 90.3% [72.0%];</p> <p>3) PegIFNα-2a + RBV: 35.0% [35.0%];</p> <p><u>VHC-G2/ experiência terapêutica/ inelegíveis para IFN sem cirrose [com cirrose]:</u></p> <p>1) Sem tratamento: 0.0% [0.0%];</p> <p>2) SOF + RBV: 92.0% [92.0%];</p> <p><u>VHC-G3/ naïves/ elegíveis para IFN sem cir- rose [com cirrose]:</u></p> <p>1) SOF + PegIFNα-2a + RBV: 97.4% [83.3%];</p> <p>2) PegIFNα-2a + RBV: 71.2% [29.7%];</p> <p><u>VHC-G3/ naïves/ inelegíveis para IFN sem cirrose [com cirrose]:</u></p> <p>1) Sem tratamento: 0.0% [0.0%];</p> <p>2) SOF + RBV: 93.5% [92.3%];</p> <p><u>VHC-G3/ experiência terapêutica/ elegíveis para IFN sem cirrose [com cirrose]:</u></p> <p>1) Sem tratamento: 0.0% [0.0%];</p>
----------------------	------	-------------	------------	--	---	--	---

					<p>2) SOF + RBV (24 semanas); <u>VHC-G3/ experiência terapêutica/ elegíveis para IFN</u> 1) Sem tratamento; 2) SOF + PegIFNα-2a + RBV (12 semanas); 3) PegIFNα-2a + RBV (48 semanas); <u>VHC-G3/ experiência terapêutica/ inelegíveis para IFN</u> 1) Sem tratamento; 2) SOF + RBV (24 semanas); <u>VHC-G4/5/6 naïves</u> 1) SOF + PegIFNα-2a + RBV (12 semanas); 2) PegIFNα-2a + RBV (48 semanas)</p>		<p>2) SOF + PegIFNα-2a + RBV: 83.3% [83.3%]; 3) PegIFNα-2a + RBV: 35.0% [35.0%]; <u>VHC-G3/ experiência terapêutica/ inelegíveis para IFN sem cirrose [com cirrose]</u> 1) Sem tratamento: 0.0% [0.0%]; 2) SOF + RBV: 85.0% [60.0%]; <u>VHC-G4/5/6 naïves sem cirrose [com cirrose]</u> 1) SOF + PegIFNα-2a + RBV: 100.0% [50.0%]; 2) PegIFNα-2a + RBV: 50.0% [38.6%]</p>
Pfeil et al. (327)	2015	Suíça	ACU	<p>VHC-G1 a G4; Doentes naïves ao tratamento e com experiência terapêutica prévia; Doentes elegíveis para IFN e sem tolerabilidade ao IFN; <u>VHC-G1</u> Com cirrose: 24%; <u>VHC-G2</u> Com cirrose: 21%; <u>VHC-G3</u> Com cirrose: 25%; <u>VHC-G4</u> Com cirrose: 22%</p>	<p><u>VHC-G1/ naïves/ elegíveis para IFN</u> 1) SOF + PegIFNα-2a + RBV (12 semanas); 2) PegIFNα-2a/2b + RBV (48 semanas); 3) TVR + PegIFNα-2a + RBV (24/48 semanas); 4) BOC + PegIFNα-2b + RBV (28/48 semanas); <u>VHC-G1/ naïves/ inelegíveis para IFN</u> 1) SOF + RBV (24 semanas); 2) Sem tratamento; <u>VHC-G2/ naïves/ elegíveis para IFN</u> 1) SOF + RBV (12 semanas); 2) PegIFNα-2a/2b + RBV (24 semanas); <u>VHC-G2/ naïves/ inelegíveis para IFN</u> 1) SOF + RBV (12 semanas); 2) Sem tratamento;</p>	Sistema de Saúde	<p>RVS (ARN-VHC negativo no final do tratamento e após 12/24 semanas de seguimento): <u>VHC-G1/ naïves/ elegíveis para IFN com cirrose [sem cirrose]</u> 1) SOF + PegIFNα-2a + RBV (12 semanas): 80.8% [91.3%]; 2) PegIFNα-2a/2b + RBV (48 semanas): 23.6% [43.6%]; 3) TVR + PegIFNα-2a + RBV (24/48 semanas): 61.9% [75.4%]; 4) BOC + PegIFNα-2b + RBV (28/48 semanas): 55.0% [64.1%]; <u>VHC-G1/ naïves/ inelegíveis para IFN com cirrose [sem cirrose]</u> 1) SOF + RBV (24 semanas): 53.3% [68.3%]; 2) Sem tratamento: 0% [0%]; <u>VHC-G2/ naïves/ elegíveis para IFN com cirrose [sem cirrose]</u> 1) SOF + RBV (12 semanas): 90.9% [98.3%]; 2) PegIFNα-2a/2b + RBV (24 semanas): 61.5% [81.5%]; <u>VHC-G2/ naïves/ inelegíveis para IFN com</u></p>

					<p><u>VHC-G3/ naïves/ elegíveis para IFN</u> 1) SOF + RBV (24 semanas); 2) SOF + PegIFNα-2a + RBV (12 semanas); 3) PegIFNα-2a/2b + RBV (24 semanas); <u>VHC-G3/ naïves/ inelegíveis para IFN</u> 1) SOF + RBV (24 semanas); 2) Sem tratamento; <u>VHC-G3/ experiência terapêutica/ elegíveis para IFN</u> 1) SOF + RBV (24 semanas); 2) SOF + PegIFNα-2a + RBV (12 semanas); 3) PegIFNα-2a/2b + RBV (48 semanas); <u>VHC-G3/ experiência terapêutica/ inelegíveis para IFN</u> 1) SOF + RBV (24 semanas); 2) Sem tratamento; <u>VHC-G4/ naïves</u> 1) SOF + PegIFNα-2a + RBV (12 semanas); 2) PegIFNα-2a/2b + RBV (48 semanas)</p>		<p><u>cirrose [sem cirrose]</u> 1) SOF + RBV (12 semanas): 93.3% [91.8%]; 2) Sem tratamento: 0% [0%]; <u>VHC-G3/ naïves/ elegíveis para IFN com cirrose [sem cirrose]</u> 1) SOF + RBV (24 semanas): 92.3% [93.5%]; 2) SOF + PegIFNα-2a + RBV (12 semanas): 83.3% [100%]; 3) PegIFNα-2a/2b + RBV (24 semanas): 29.7% [71.2%]; <u>VHC-G3/ naïves/ inelegíveis para IFN com cirrose [sem cirrose]</u> 1) SOF + RBV (24 semanas): 92.3% [93.5%]; 2) Sem tratamento: 0% [0%]; <u>VHC-G3/ experiência terapêutica/ elegíveis para IFN com cirrose [sem cirrose]</u> 1) SOF + RBV (24 semanas): 62% [87%]; 2) SOF + PegIFNα-2a + RBV (12 semanas): 83.3% [83.3%]; 3) PegIFNα-2a/2b + RBV (48 semanas): 35% [35%]; <u>VHC-G3/ experiência terapêutica/ inelegíveis para IFN com cirrose [sem cirrose]</u> 1) SOF + RBV (24 semanas): 60% [85%]; 2) Sem tratamento: 0% [0%]; <u>VHC-G4/ naïves com cirrose [sem cirrose]</u> 1) SOF + PegIFNα-2a + RBV (12 semanas): 50% [100%]; 2) PegIFNα-2a/2b + RBV (48 semanas): 38.6% [50%]</p>
Athanasakis et al. (330)	2015	Grécia	ACU	<p>Hepatite C crônica; Doentes VHC-G1; <u>Naïves ao tratamento</u> Sexo masculino: 60%; Média de idades de 49.1 anos; <u>Com experiência terapêutica prévia</u> Sexo masculino: 67%;</p>	<p>3 estratégias: 1) BOC-RGT; 2) PegIFN + RBV 4 semanas, seguidas de PegIFN + RBV + BOC 44 semanas; 3) PegIFN + RBV 48 semanas</p>	Terceiro Pagador	<p>RVS (ARN-VHC <25 UI/mL nas semanas 24 e 48): não apresentadas</p>

				Média de idades de 52.7 anos			
Cure et al. (332)	2015	Itália	ACE ACU	Doentes VHC-G1 a G6; Sem cirrose (F0-F3); Com cirrose (F4); <u>Naïves ao tratamento</u> Com cirrose: 20%; <u>Com experiência terapêutica prévia</u> Com cirrose: 30%	<u>VHC-G1/ naïves/ inelegíveis para IFN</u> 1) SOF + RBV (24 semanas); 2) Sem tratamento; <u>VHC-G1/ naïves/ elegíveis para IFN</u> 1) SOF + PegIFNα + RBV (12 semanas); 2) TVR + PegIFNα + RBV; 3) BOC + PegIFNα + RBV; 4) PegIFNα + RBV (48 semanas); <u>VHC-G1/ experiência terapêutica/ elegíveis para IFN</u> 1) SOF + PegIFNα + RBV (12 semanas); 2) TVR + PegIFNα + RBV; 3) BOC + PegIFNα + RBV; 4) PegIFNα + RBV (48 semanas); <u>VHC-G2/ naïves/ inelegíveis para IFN</u> 1) SOF + RBV (12 semanas); 2) Sem tratamento; <u>VHC-G2/ naïves/ elegíveis para IFN</u> 1) SOF + RBV (12 semanas); 2) PegIFNα + RBV (24 semanas); <u>VHC-G2/ experiência terapêutica/ inelegíveis para IFN</u> 1) SOF + RBV (12 semanas); 2) Sem tratamento; <u>VHC-G2/ experiência terapêutica/ elegíveis para IFN</u> 1) SOF + RBV (12 semanas); 2) PegIFNα + RBV (48 semanas); 3) Sem tratamento; <u>VHC-G3/ naïves/ inelegíveis para IFN</u>	Serviço Nacional de Saúde	RVS (ARN-VHC negativo no final do tratamento e após 12 semanas de seguimento): <u>VHC-G1/ naïves/ inelegíveis para IFN sem cirrose [com cirrose]</u> 1) SOF + RBV (24 semanas): 67.6% [36.4%]; 2) Sem tratamento: 0.0% [0.0%]; <u>VHC-G1/ naïves/ elegíveis para IFN sem cirrose [com cirrose]</u> 1) SOF + PegIFNα + RBV (12 semanas): 91.7% [80.8%]; 2) TVR + PegIFNα + RBV: 75.4% [61.9%]; 3) BOC + PegIFNα + RBV: 64.1% [55.0%]; 4) PegIFNα + RBV (48 semanas): 43.6% [23.6%]; <u>VHC-G1/ experiência terapêutica/ elegíveis para IFN sem cirrose [com cirrose]</u> 1) SOF + PegIFNα + RBV (12 semanas): 76.0% [62.0%]; 2) TVR + PegIFNα + RBV: 72.2% [47.2%]; 3) BOC + PegIFNα + RBV: 64.4% [35.3%]; 4) PegIFNα + RBV (48 semanas): 17.6% [10.0%]; <u>VHC-G2/ naïves/ inelegíveis para IFN sem cirrose [com cirrose]</u> 1) SOF + RBV (12 semanas): 93.4% [94.7%]; 2) Sem tratamento: 0.0% [0.0%]; <u>VHC-G2/ naïves/ elegíveis para IFN sem cirrose [com cirrose]</u> 1) SOF + RBV (12 semanas): 96.7% [85.7%]; 2) PegIFNα + RBV (24 semanas): 81.5% [61.5%]; <u>VHC-G2/ experiência terapêutica/ inelegíveis para IFN sem cirrose [com cirrose]</u> 1) SOF + RBV (12 semanas): 92.0% [92.0%]; 2) Sem tratamento: 0.0% [0.0%]; <u>VHC-G2/ experiência terapêutica/ elegíveis para IFN sem cirrose [com cirrose]</u>

					<p>1) SOF + RBV (24 semanas); 2) Sem tratamento; <u>VHC-G3/ naíves/ elegíveis para IFN</u> 1) SOF + PegIFNα + RBV (12 semanas); 2) PegIFNα + RBV (24 semanas); <u>VHC-G3/ experiência terapêutica/ inelegíveis para IFN</u> 1) SOF + RBV (24 semanas); 2) Sem tratamento; <u>VHC-G3/ experiência terapêutica/ elegíveis para IFN</u> 1) SOF + PegIFNα + RBV (12 semanas); 2) PegIFNα + RBV (48 semanas); 3) Sem tratamento; <u>VHC-G4/5/6</u> 1) SOF + PegIFNα + RBV (12 semanas); 2) PegIFNα + RBV (48 semanas)</p>		<p>1) SOF + RBV (12 semanas): 90.3% [72.0%]; 2) PegIFNα + RBV (48 semanas): 35.0% [35.0%]; 3) Sem tratamento: 0.0% [0.0%]; <u>VHC-G3/ naíves/ inelegíveis para IFN sem cirrose [com cirrose]</u> 1) SOF + RBV (24 semanas): 93.5% [92.3%]; 2) Sem tratamento: 0.0% [0.0%]; <u>VHC-G3/ naíves/ elegíveis para IFN sem cirrose [com cirrose]</u> 1) SOF + PegIFNα + RBV (12 semanas): 97.4% [83.3%]; 2) PegIFNα + RBV (24 semanas): 71.2% [29.7%]; <u>VHC-G3/ experiência terapêutica/ inelegíveis para IFN sem cirrose [com cirrose]</u> 1) SOF + RBV (24 semanas): 85.0% [60.0%]; 2) Sem tratamento: 0.0% [0.0%]; <u>VHC-G3/ experiência terapêutica/ elegíveis para IFN sem cirrose [com cirrose]</u> 1) SOF + PegIFNα + RBV (12 semanas): 83.3% [83.3%]; 2) PegIFNα + RBV (48 semanas): 35.0% [35.0%]; 3) Sem tratamento: 0.0% [0.0%]; <u>VHC-G4/5/6 sem cirrose [com cirrose]</u> 1) SOF + PegIFNα + RBV (12 semanas): 100.0% [50.0%]; 2) PegIFNα + RBV (48 semanas): 50.0% [38.6%]</p>
Westerhout et al. (335)	2015	Reino Unido	ACU	<p>Sexo feminino: 28.8%; Sexo masculino: 71.2%; 50 anos de idade; VHC-G1a: 27.3%; VHC-G1b: 72.7%; <u>Naíves ao tratamento</u> F0-F2: 45.0%;</p>	<p>4 estratégias: 1) SMV + PegIFN + RBV; 2) PegIFN + RBV; 3) TVR + PegIFN + RBV; 4) BOC + PegIFN + RBV</p>	Serviço Nacional de Saúde	<p>RVS (ARN-VHC negativo no final do tratamento e após 12/24 semanas de seguimento): <u>Naíves ao tratamento</u> PegIFN + RBV (F0-F2): 51.9%; PegIFN + RBV (F3-F4): 35.4%; SMV + PegIFN + RBV (F0-F2): 83.9%; SMV + PegIFN + RBV (F3-F4): 72.6%;</p>

				<p>F3: 35.0%; F4: 20.0%; <u>Com experiência terapêutica prévia</u> F0-F2: 25.0%; F3: 45.0%; F4: 30.0%; Recaída: 40%; Resposta parcial: 35%; Resposta nula: 25%</p>			<p>TVR + PegIFN + RBV (F0-F2): 80.4%; TVR + PegIFN + RBV (F3-F4): 67.5%; BOC + PegIFN + RBV (F0-F2): 79.3%; BOC + PegIFN + RBV (F3-F4): 66.0%; <u>Terapêutica prévia</u> <u>Recaída</u> PegIFN + RBV: 26.5%; SMV + PegIFN + RBV: 76.5%; TVR + PegIFN + RBV: 75.1%; BOC + PegIFN + RBV: 72.1%; <u>Resposta parcial</u> PegIFN + RBV: 10.9%; SMV + PegIFN + RBV: 51.7%; TVR + PegIFN + RBV: 50.7%; BOC + PegIFN + RBV: 46.8%; <u>Resposta nula</u> PegIFN + RBV: 9.2%; SMV + PegIFN + RBV: 47.0%; TVR + PegIFN + RBV: 45.9%; BOC + PegIFN + RBV: 42.1%</p>
<i>Gissel et al.</i> (336)	2015	Alemanha	ACE - abordagem de fronteira de eficiência	<p>Hepatite C crônica: F0-F4; VHC-G1; Doentes naíves ao tratamento</p>	<p>4 estratégias: 1) PegIFN + RBV; 2) BOC + PegIFN + RBV; 3) SOF + RBV 24 semanas; 4) SOF + SMV com ou sem RBV 12 semanas</p>	Seguro de Saúde Estatutário Alemão	<p>RVS (ARN-VHC não detetável no soro 24 semanas após a interrupção do tratamento): Estratégia 1) 46.62%; Estratégia 2) 58.58%; Estratégia 3) 47.37%; Estratégia 4) 93.31%</p>

Tabela 2 – Resumo das principais características dos estudos de avaliação económica.

A informação que consta na tabela coincide com a apresentada nos estudos em análise.

Apêndice E – Estudos de Avaliação Económica: Custos (Inputs)

<i>Dusheiko et al. (72)</i>	Estádios de Saúde	<i>Packages of Care</i> Custo médio/doente (£)
	Coorte sem tratamento	
	Investigações iniciais	225
	Coorte em tratamento	
	Investigações iniciais + pernoita	262
	<i>Follow-up</i> (frequência de acordo com o estadio da doença)	125
	Cuidados de internamento: 1 internamento/ano, 7dias, para doentes no estadio de cirrose descompensada	2,300
	Transplante	28,077
	Transplante <i>follow-up</i>	3,147 (1º <i>follow-up</i>) 2,156 (2º <i>follow-up</i>) 262 (<i>follow-up</i> subsequente)
	Tratamento	Custo médio/doente (£)
	IFN α	837
<i>Bennett et al. (73)</i>	Estádios de Saúde	Custos Anuais (\$)
	Hepatite C crónica leve	97
	Cirrose descompensada	
	Asc	1632
	Asc R	16 480
	HVE (1º ano)	16 830
	HVE (>1ano)	3293
	EH (1º ano)	10 803
	EH (>1ano)	2503
	CHC	29 032
	Transplante hepático (1º ano)	95 608
	Transplante hepático (>1ano)	16 697
	Tratamento	Custos Anuais (\$)
	IFN α -2b, 24 semanas	2150
	Cuidados médicos	361

Kim et al. (81)	Estádios de Saúde	Custos Anuais (\$)
	Cirrose descompensada	20 000
	CHC	10 000
	Transplante hepático (1º ano)	200 000
	Transplante hepático (>1ano)	20 000
	Tratamento	Custo Mensal (\$)
	IFNα	500
Davis et al. (86)	Tratamento	Custo (\$)
	IFNα-2b, 6 meses	2150
Younossi et al. (88)	Estádios de Saúde	Custos Anuais (\$)
	Hepatite C crônica	319
	Cirrose compensada	425
	Cirrose descompensada	22,100
	CHC	14,406
	Transplante hepático (1º ano)	269,072
	Transplante hepático (>1ano)	25,910
	Tratamento	Custos (\$)
	IFNα-2b, 48 semanas	4,992
	IFNα-2b, 12 semanas	1,248
	IFNα-2b + RBV, 24 semanas	8,230
	IFNα-2b + RBV, 48 semanas	16,460
	Cuidados médicos IFNα-2b, 48 semanas	1,293
	Cuidados médicos IFNα-2b, 12 semanas	359
	Cuidados médicos IFNα-2b + RBV, 24 semanas	970
	Cuidados médicos IFNα-2b + RBV, 48 semanas	1,152
Wong et al. (93)	Tratamento	Custos (\$)
	IFNα-2b	1,676
	IFNα-2b + RBV	6,836
	Cuidados médicos IFNα-2b	565
	Cuidados médicos IFNα-2b + RBV	1,346

Wong et al. (95)	Tratamento	Custos (\$)
	IFNα-2b, 6 meses	1496
	IFNα-2b, 12 meses	2229
	IFNα-2b + RBV, 6 meses	7538
	IFNα-2b + RBV, 12 meses	10,931
	Cuidados médicos IFNα-2b, 6 meses	543
	Cuidados médicos IFNα-2b, 12 meses	623
	Cuidados médicos IFNα-2b + RBV, 6 meses	1094
	Cuidados médicos IFNα-2b + RBV, 12 meses	1378
Buti et al. (97)	Estadios de Saúde	Custos Anuais (€)
	Hepatite C crónica leve	172
	Hepatite C crónica moderada	172
	Cirrose	308
	Asc	1 007
	Asc R	7 676
	HVE (1º ano)	3 513
	HVE (>1ano)	1 069
	EH (1º ano)	4 268
	EH (>1ano)	1 089
	CHC	4 817
	Transplante hepático (1º ano)	98 584
	Transplante hepático (>1ano)	10 887
	Morte	5 031
	Tratamento	Custos (\$)
	IFNα-2b, 12 meses + cuidados médicos	3 440
	IFNα-2b + RBV, 6 meses + cuidados médicos	6 602
	IFNα-2b + RBV, 12 meses + cuidados médicos	10 643

Sennfalt et al. (98)	Estadios de Saúde	Custos Anuais (\$)
	Leve, moderada, cirrose desconhecida	163
	Cirrose	268
	CHC	13,627
	EH	6,885
	HVE (1ºano)	24,655
	HVE (>1ano)	4,817
	Asc	2,736
	Asc R	15,754
	Transplante hepático (1ºano)	97,281
	Transplante hepático (>1ano)	16,093
	Tratamento	Custos Anuais (\$)
	IFNα-2b 12 meses	3,984
	IFNα-2b + RBV 6 meses	6,466
	IFNα-2b + RBV 12 meses	12,931
	Cuidados médicos IFNα-2b 12 meses	2,012
	Cuidados médicos IFNα-2b + RBV 6 meses	1,439
	Cuidados médicos IFNα-2b + RBV 12 meses	2,012
Stein et al. (99)	Tratamento	Custos (£)
	IFNα por MU	5.40
	RBV por comprimido	3.53
Siebert et al. (100)	Estadios de Saúde	Custos Anuais (€)
	Hepatite C crônica leve	127
	Hepatite C crônica moderada	130
	Cirrose compensada	673
	Asc	1914
	Asc R	12 534
	EH (1º ano)	7738
	EH (>1ano)	2793
	HVE (1º ano)	12 314
	HVE (>1ano)	3385
	CHC	17 244
	Transplante hepático (1º ano)	117 303
	Transplante hepático (>1ano)	16 965
	Tratamento	Custos (€)
	IFNα-2b + RBV	9832
	PegIFNα-2b + RBV (800 mg/dia)	13 085
	PegIFNα-2b + RBV (1000-1200 mg/dia)	14 480
	Cuidados médicos IFNα-2b + RBV	1367
	Cuidados médicos PegIFNα-2b + RBV (800 mg/dia)	1443
	Cuidados médicos PegIFNα-2b + RBV (1000-1200 mg/dia)	1458

San Miguel et al. (102)	Estadios de Saúde	Custos Anuais (€)
	Hepatite C crónica leve	189
	Hepatite C crónica moderada	189
	Cirrose	339
	Asc	1106
	Asc R	8428
	HVE (1º ano)	3857
	HVE (>1ano)	1174
	EH (1º ano)	4686
	EH (>1ano)	1196
	CHC	5294
	Transplante hepático (1º ano)	108349
	Transplante hepático (>1ano)	11965
	Morte	5529
	Tratamento	Custos (€)
	Estratégia 1)	-
	Estratégia 2)	1407
	Estratégia 3)	5531
	Estratégia 4)	6469
	Estratégia 5)	11063
	Cuidados médicos Estratégia 1)	-
	Cuidados médicos Estratégia 2)	455
	Cuidados médicos Estratégia 3)	713
	Cuidados médicos Estratégia 4)	718
	Cuidados médicos Estratégia 5)	1027
Salomon et al. (104)	Estadios de Saúde	Custos Anuais (\$)
	Hepatite C crónica	123
	Cirrose compensada	895
	Asc	3765
	HVE (1º ano)	20 822
	HVE (>1ano)	4075
	EH (1º ano)	13 365
	EH (>1ano)	3096
	CHC	35 917
	Transplante hepático (1º ano)	118 285
	Transplante hepático (>1ano)	20 657
	Tratamento	Custos (\$) VHC-G1 [Outros Genótipos]
	IFNα-2b monoterapia	2145 [3442]
	PegIFNα-2b monoterapia	5238 [9203]
	IFNα-2b + RBV	12 743 [9574]
	PegIFNα-2b + RBV	18 507 [12 632]

Ishida et al. (106)	Estádios de Saúde	Custos Totais Anuais (¥)
	Hepatite C crónica leve ARN-VHC + ARN-VHC -	16,500 6,980
	Hepatite C crónica moderada ARN-VHC + ARN-VHC -	183,000 76,000
	Cirrose ARN-VHC + ou ARN-VHC -	267,000
	Asc	1,156,000
	EH	1,050,000
	HVE	1,557,000
	CHC	1,326,000
	Tratamento	Custos Totais (¥)
	Hepatite C crónica leve IFN monoterapia IFN + RBV	1,626,000 2,228,000
	Hepatite C crónica moderada IFN monoterapia IFN + RBV	1,710,000 2,305,000
Sullivan et al. (109)	Estádios de Saúde	Custos Totais Anuais (\$)
	Hepatite C crónica	360
	Cirrose compensada	480
	Cirrose descompensada	24,943
	CHC	16,260
	Transplante hepático	303,693
	Tratamento	Custos Semanais (\$)
	PegIFNα-2a + RBV VHC-G1 VHC-G2/3	503.52 432.68
	IFNα-2b + RBV (todos os genótipos)	370.32
Sullivan et al. (116)	Estádios de Saúde	Custos Anuais (€)
	Hepatite C crónica	246
	Cirrose compensada	347
	Cirrose descompensada	5105
	CHC	4123
	Transplante hepático	57 283 (1ºano), 4729 (>1ano)
	Tratamento	Custos Semanais (€)
	PegIFNα-2a + RBV	392.14
	IFNα-2b + RBV	195.32

Siebert et al. (118)	Estádios de Saúde	Custos Anuais (€)
	Hepatite C crónica leve	190
	Hepatite C crónica moderada	218
	Cirrose compensada	553
	Asc	1,975
	Asc R	7,167
	HVE (1º ano)	11,459
	HVE (>1ano)	3,046
	EH (1º ano)	4,098
	EH (>1ano)	1,573
	CHC	25,155
	Transplante hepático (1º ano)	116,882
	Transplante hepático (>1ano)	8,723
	Tratamento	Custo por unidade (€)
	IFN α -2b (1x10 ⁶ U)	12.6
	RBV (1 cápsula de 200mg)	6.9
Malone et al. (119)	Tratamento	Custos (\$)
	VHC-G2 e G3	
	PegIFN α -2a + RBV 24 semanas	16,308
	PegIFN α -2b + RBV (800 mg/dia) 24 semanas	14,222
	PegIFN α -2b + RBV (≥ 10.6 mg/kg/dia) 24 semanas	16,450
	VHC-G1	
	PegIFN α -2a + RBV 12 semanas	8,154
	PegIFN α -2b + RBV (800 mg/dia) 12 semanas	7,111
	PegIFN α -2b + RBV (≥ 10.6 mg/kg/dia) 12 semanas	8,225
	VHC-G1	
	PegIFN α -2a + RBV 48 semanas	32,616
	PegIFN α -2b + RBV (800 mg/dia) 48 semanas	28,444
	PegIFN α -2b + RBV (≥ 10.6 mg/kg/dia) 48 semanas	32,899
Grieve et al. (120)	Estádios de Saúde	Custos Médios Anuais (£)
	Hepatite C crónica leve	138
	Hepatite C crónica moderada	717
	Cirrose compensada	1138
	Cirrose descompensada	9121
	CHC	8127
	Transplante hepático	27 330
	Pós-RVS	259
	Tratamento	Custos Médios Anuais (£)
	Terapêutica antiviral	6514
	Cuidados médicos	627

Hornberg et al. (125)	Estádios de Saúde	Custos Anuais (€)
	Hepatite C crónica	246
	Cirrose compensada	347
	Cirrose descompensada	5105
	CHC	4123
	Transplante hepático (1º ano)	57 283
	Transplante hepático (>1ano)	4729
	Tratamento	Custo Semanal (€)
	PegIFNα-2a + RBV	370
Bernfort et al. (132)	Estádios de Saúde	Custos Anuais (€)
	Hepatite C crónica leve	166
	Hepatite C crónica moderada	166
	Cirrose	1382
	Asc	2443
	Asc R	7476
	HVE (1º ano)	32,626
	HVE (>1ano)	6302
	EH	6694
	CHC	20,364
	Transplante hepático (1º ano)	115,726
	Transplante hepático (>1ano)	20,412
	Tratamento	Custos Anuais (€)
	IFNα-2b + RBV 48 semanas	10,737
	PegIFNα-2b + RBV 48 semanas	16,401
	PegIFNα-2b + RBV 12 semanas	4270
	Cuidados médicos IFNα-2b + RBV 48 semanas	2462
	Cuidados médicos PegIFNα-2b + RBV 48 semanas	2462
	Cuidados médicos PegIFNα-2b + RBV 12 semanas	1621
Lin et al. (139)	Estádios de Saúde	Custos Médios Anuais (\$)
	"Cura"	0
	Hepatite C crónica	277.3
	Cirrose compensada	1086.2
	Asc	2890.1
	HVE	4515.9
	EH	6843.4
	CHC	4286.9
	Transplante hepático (1º ano)	17142.9
	Transplante hepático (>1ano)	8571.4
	Tratamento	Custos Médios (\$)
	IFN + RBV 24 semanas + cuidados médicos	2451.8
	PegIFN + RBV 24 semanas + cuidados médicos	2446.9
	Follow-up 24 semanas	236
	1 ano sem tratamento antiviral	229

Yeh et al. (147)	Estádios de Saúde	Custos Anuais (\$)
	RVS	0
	Hepatite C crónica moderada	136
	Cirroze compensada	987
	Asc	4153
	HVE (1º ano)	22,968
	HVE (>1ano)	4495
	EH (1º ano)	14,742
	EH (>1ano)	3415
	CHC	39,618
	Transplante hepático (1º ano)	130,472
	Transplante hepático (>1ano)	22,786
	Tratamento	Custos Semanais (\$)
	PegIFNα-2a	205
	PegIFNα-2b	185
	RBV, medicamento genérico	42
Lidgren et al. (149)	Estádios de Saúde	Custos Anuais (SEK)
	Hepatite C crónica	1530
	Cirroze compensada	4200
	EH	66,311
	Asc	27,369
	Asc R	149,555
	HVE (1º ano)	233,099
	HVE (>1ano)	46,901
	CHC	127,902
	Transplante hepático (1º ano)	932,668
	Transplante hepático (>1ano)	151,057
	Tratamento	Custos Médios Semanais (SEK)
	IFN, 9 MU/semana	813
	PegIFN, 180 µg/semana	2130
	PegIFN, 135 µg/semana	1597
	RBV, 1000 mg/dia	1372
	RBV, 800 mg/dia	1098
	Cuidados médicos (ambulatoriais)	1174
Gerken et al. (153)	Estádios de Saúde	Custos Anuais (€)
	Hepatite C crónica	125
	Cirroze compensada	250
	Cirroze descompensada	8 060
	CHC	10 000
	Transplante hepático (1º ano)	50 000
	Transplante hepático (>1ano)	8 700

Nakamura et al. (157)	Estádios de Saúde	Custos Anuais (€)
	Hepatite C crónica	1289
	Cirrose compensada	1407
	Cirrose descompensada	12 634
	Asc (76.0%) HVE (18.5%) EH (5.5%) Média ponderada ^b	(1595) ^a
		(1995) ^a
		(6645) ^a
		1947
	CHC	14 554
	Tratamento	Custos Unitários (€)
	PegIFNα-2b 100 µg	215
	RBV (1 cápsula 200 mg)	5.59
	Cuidados médicos	5102
^a Os preços entre parênteses corresponderam ao custo unitário do estadio; ^b A média ponderada foi calculada utilizando as taxas de Asc, HVE e EH.		
Grishchenko et al. (172)	Estádios de Saúde	Custos Anuais (£)
	Hepatite C crónica leve, grupo sem tratamento	162
	Hepatite C crónica moderada, grupo sem tratamento	860
	Cirrose, grupo sem tratamento	1,341
	Cirrose descompensada	10,746
	Tratamento	Custos (£)
	PegIFNα + RBV doença leve, VHC-G1 [G não-1]	9,567 [6,475]
	PegIFNα + RBV doença moderada, VHC-G1 [G não-1]	9,383 [6,321]
	PegIFNα + RBV cirrose, VHC-G1 [G não-1]	7,825 [7,131]
Saab et al. (176)	Estádios de Saúde	Custos Anuais (\$)
	Cirrose compensada	1072
	Cirrose descompensada	13,848
	CHC	43,034
	Transplante hepático (1º ano)	141,724
	Transplante hepático (>1ano)	24,750
	Morte	50,825
	Tratamento	Custos Anuais (\$)
	PegIFN + RBV	37,904

Iwasaki et al. (182)	Estádios de Saúde	Custos (\$)
	Hepatite C crônica	319
	Cirrose compensada	964
	Cirrose descompensada	22,100
	CHC	38,715
	Transplante hepático (1º ano)	127,499
	Transplante hepático (>1ano)	22,266
	Tratamento	Custos (\$)
	Estratégia 1)	3518
	Estratégia 2)	12,422
	Estratégia 3)	15,834
	Estratégia 4)	18,280
	Estratégia 5)	3227
	Estratégia 6)	4780
	Estratégia 7)	7170
Liu et al. (188)	Estádios de Saúde	Custos Anuais (\$)
	VHC fibrose leve (F0, F1)	1404
	VHC fibrose portal (F2)	1404
	VHC fibrose em ponte (F3)	1404
	Cirrose compensada (F4)	4194
	Cirrose descompensada	11 109
	CHC	44 224
	Transplante hepático (1º ano)	145 640
	Transplante hepático (>1ano)	25 430
	Recuperação, ARN-VHC -, F0-F3	406
	Recuperação, ARN-VHC -, F4	811
	Tratamento	Custos (\$)
	PegIFN + RBV (F0 a F3, 48 semanas) + cuidados médicos	32 692
	PegIFN + RBV (F4, 48 semanas) + cuidados médicos	35 814
	IP (por semana) + cuidados médicos	1100
	Reações adversas PegIFN + RBV	1920
	Reações adversas PegIFN + RBV + IP	2586

Cammà et al. (196)	Estádios de Saúde	Custos Anuais (€)
	Hepatite C crónica	220.37
	Cirrose compensada	479.07
	Cirrose descompensada	4,994.28
	CHC	6,438.79
	Transplante hepático (1º ano)	90,733.6
	Transplante hepático (>1ano)	5,923.46
	Tratamento	Custos Semanais (€)
	PegIFNα-2a + RBV	282.87 (176.72 + 106.15)
	PegIFNα-2b + RBV	260.56 (154.41 + 106.15)
	PegIFNα-2a + RBV + TVR	3,399.56 (176.72 + 106.15 + 3,116.69)
	PegIFNα-2b + RBV + BOC	1,096.68 (154.41 + 106.15 + 836.12)
Gellad et al. (202)	Estádios de Saúde	Custos (\$)
	RVS, 1º ano após tratamento	491
	RVS, anos subsequentes	82
	Hepatite C crónica leve	164
	Hepatite C crónica moderada	164
	Cirrose compensada	665
	Asc	4334
	Asc R	22,320
	HVE (1º ano)	32,982
	HVE (>1ano)	5639
	EH (1º ano)	26,714
	EH (>1ano)	6639
	CHC	40,843
	Transplante hepático (1º ano)	154,764
	Transplante hepático (>1ano)	29,000
	Tratamento	Custos (\$)
	Pretratamento	1447
	PegIFNα + RBV (custo semanal)	764
	Monitorização e acompanhamento	
	12 semanas	833
	24 semanas	1308
	48 semanas	2197

<i>Elbasha et al. (208)</i>	Estádios de Saúde	Custos Anuais (€)
	F0-F3	580
	Cirrose compensada	1,156
	Cirrose descompensada	8,222
	Pós-cirrose descompensada	9,085
	CHC	20,749
	Pós-CHC	19,088
	Transplante hepático (1º ano)	112,072
	Transplante hepático (>1ano)	7,558
	Tratamento	Custos Semanais (€)
	PegIFNα-2b + RBV	245.78
	BOC	620.00
	Cuidados médicos (custos monitorização + EPO para anemia)	40.48
<i>Ferrante et al. (210)</i>	Estádios de Saúde	Custos Anuais (\$)
	RVS, F0-F4	0
	F0, F1	678
	F2	687
	F3	1,394
	F4	1,626
	Cirrose descompensada	18,064
	CHC	33,218
	Transplante hepático (1º ano)	95,971
	Transplante hepático (>1ano)	25,208
	Tratamento	Custos Semanais (\$)
	PegIFNα	588
	RBV	309
	BOC	1,1
	Cuidados médicos (custos monitorização + EPO para anemia)	939

Cammà et al. (212)	Estadios de Saúde	Custos Anuais (€)
	Hepatite C crónica	220.37
	Cirrose compensada	479.07
	Cirrose descompensada	4994.28
	CHC	6438.79
	Transplante hepático (1º ano)	90,733.6
	Transplante hepático (>1ano)	5923.46
	Tratamento	Custos Semanais (€)
	PegIFN + RBV + TVR	2354.72
	PegIFN	165.57
	RBV	106.15
	TVR	2083
	PegIFN + RBV + BOC	984.47
	PegIFN	165.57
	RBV	106.15
	BCR	712.75
Hagan et al. (219)	Estadios de Saúde	Custos Anuais (\$)
	F0-F3	184
	F4	1,222
	Cirrose descompensada	15,666
	CHC	49,039
	Transplante hepático (1º ano)	299,548
	Transplante hepático (>1ano)	45,398
	Tratamento	Custos (\$)
	Regimes baseados em IFN (fármacos + cuidados médicos)	
	VHC-G1	
	F0-F3	74,535
	F4	92,776
	VHC-G2 e G3	
	F0-F4	21,324
	Regimes orais livres de IFN	
	VHC-G1, G2 e G3	
	Fármacos (12 semanas)	70,000
	Cuidados médicos (F0-F3)	2,677
	Cuidados médicos (F4)	2,862
	Cuidados médicos (Cirrose descompensada)	3,232

Blázquez-Pérez et al. (224)	Estadios de Saúde	Custos Anuais (€)
	Hepatite C crónica	278
	Cirrose compensada	406
	Asc	3,828
	HVE	3,746
	EH	9,060
	Infeção bacteriana	4,416
	CHC	19,914
	Transplante hepático	116,155
	Tratamento	Custos (€)
	BOC	
	Estratégia 1)	11,978
	Estratégia 2)	28,533; 29,836 ^a
	Estratégia 3)	23,401; 24,299 ^a
	TVR	
	Estratégia 1)	10,522
	Estratégia 2)	36,803; 37,129 ^a
	Estratégia 3)	26,816; 27,018 ^a
^a Custos dos fármacos incluindo efeitos adversos e <i>follow-up</i> .		
Chhatwal et al. (227)	Estadios de Saúde	Custos Anuais (\$)
	F0, F1	678
	F2	687
	F3	1,394
	Cirrose compensada	1,626
	Cirrose descompensada	18,064
	CHC	33,218
	Transplante hepático (1º ano)	95,971
	Transplante hepático (>1ano)	25,208
	Tratamento	Custos Semanais (\$)
	PegIFNα-2b	588
	RBV	309
	BOC	1,100
	Cuidados médicos (custos monitorização + EPO para anemia)	939

Barros et al. (236)	Estadios de Saúde	Custos Anuais (R\$)
	Hepatite C crónica	586
	Cirrose compensada	852
	Cirrose descompensada	21,716
	CHC	12,526
	Transplante hepático (1º ano)	63,013
	Transplante hepático (>1ano)	7,777
	Tratamento	Custos Semanais (R\$)
	PegIFNα-2a	269.09
	PegIFNα-2b	381.47
	RBV	16.72
Turnes et al. (246)	Estadios de Saúde	Custos Anuais (€)
	Hepatite C crónica	531
	Cirrose compensada	725
	Cirrose descompensada	6246
	CHC	6744
	Transplante hepático (1º ano)	63,855
	Transplante hepático (>1ano)	15,243
	Tratamento	Custos Semanais (€)
	PegIFNα-2a + RBV	
	VHC-G1/4	288.91
	VHC-G2/3	261.43
	PegIFNα-2b + RBV	
	VHC-G1/4	273.54
	VHC-G2/3	273.54

Cure et al. (251)	Estadios de Saúde	Custos Anuais (£)
	Fibrose leve (sem tratamento)	175
	Fibrose moderada (sem tratamento)	911
	Cirrose (sem tratamento)	1445
	RVS, fibrose leve	220
	RVS, fibrose moderada	268
	RVS, cirrose	475
	Cirrose descompensada	11,583
	CHC	10,321
	Transplante hepático (1º ano)	46,720
	Transplante hepático (>1ano)	12,016
	Tratamento	Custos (£) ^a
	PegIFNα + RBV	
	Fibrose leve	7292 + 972 + 1650
	Fibrose moderada	7292 + 972 + 1650
	Cirrose	7292 + 1033 + 1650
	PegIFNα-2a + RBV + TVR	
	Fibrose leve	25,455 + 882 + 1650
	Fibrose moderada	25,455 + 882 + 1650
	Cirrose	25,455 + 928 + 1650
	PegIFNα-2b + RBV + BOC	
	Fibrose leve	26,342 + 928 + 1650
	Fibrose moderada	26,342 + 928 + 1650
	Cirrose	26,342 + 989 + 1650
^a fármacos + monitorização + gestão efeitos adversos.		
Younossi et al. (256)	Estadios de Saúde	Custos Anuais (\$)
	Hepatite C crónica	151.87
	Cirrose compensada	700.69
	RVS, F0-F2	0
	Cirrose descompensada	27,845
	CHC	43,671
	Transplante hepático (1º ano)	168,643
	Transplante hepático (>1ano)	38,015
	Tratamento	Custos (\$)
	PegIFNα (semana)	633.71
	RBV (dia)	4.60
	TVR (semana)	4,386.9
	Terapêutica oral (semana)	5,800
	BOC (dia)	168.14
	EPO (semana)	702.70

Cure et al. (258)	Estadios de Saúde	Custos Anuais (£)
	Fibrose leve (sem tratamento)	175
	Fibrose moderada (sem tratamento)	911
	Cirrose (sem tratamento)	1,445
	RVS, fibrose leve	220
	RVS, fibrose moderada	268
	RVS, cirrose	475
	Cirrose descompensada	11 583
	CHC	10 321
	Transplante hepático (1º ano)	46 720
	Transplante hepático (>1ano)	12 016
	Tratamento	Custos (£) ^a
	PegIFNα + RBV	
	Fibrose leve	6 044 + 866.75
	Fibrose moderada	6 044 + 866.75
	Cirrose	6 044 + 927.88
	PegIFNα-2a + RBV + TVR	
	Fibrose leve	28 882 + 970.97
	Fibrose moderada	28 882 + 970.97
	Cirrose	28 882 + 1 032.10
	PegIFNα-2b + RBV + BOC	
	Fibrose leve	36 990 + 1
	Fibrose moderada	36 990 + 1
	Cirrose	36 990 + 1 094.26
^a fármacos + monitorização.		
Petta et al. (260)	Estadios de Saúde	Custos Anuais (€)
	Hepatite C crónica	220.37
	Cirrose compensada	479.07
	Cirrose descompensada	4,994.28
	CHC	6,438.79
	Transplante hepático (1º ano)	90,733.6
	Transplante hepático (>1ano)	5,923.46
	Tratamento	Custos Semanais (€)
	PegINFα + RBV + BOC	984.47
	PegINFα + RBV + TVR	2,354.72
	PegINFα + RBV + SOF	3,771.72
	EPO	156

Brogan et al. (262)	Estádios de Saúde	Custos Anuais (\$)
	<i>On-treatment</i> (METAVIR F0-F4)	850.25
	<i>Post-treatment</i> , sem SVR (METAVIR F0-F4)	2,328.41
	<i>Post-treatment</i> , com SVR (METAVIR F0-F4)	0
	Cirrose descompensada	30,790
	CHC	48,290
	Transplante hepático (1º ano)	186,482
	Transplante hepático (>1ano)	42,036
	Tratamento	Custos Semanais (\$)
	TVR (750mg 3x/dia)	5,039.24
	PegIFNα-2a (180µg/mL/semana)	673.65
	RBV (dosagem baseada no peso; custo baseado em 1,200 mg/dia)	99.19
Hagan et al. (265)	Estádios de Saúde	Custos Anuais (\$)
	Hepatite C crônica, F0-F3	187
	Hepatite C crônica, F4	1,245
	Cirrose descompensada	15,958
	CHC	49,954
	Transplante hepático (1º ano)	305,136
	Transplante hepático (>1ano)	46,245
	Tratamento	Custos (\$)
	SOF + RBV	
	SOF (24 semanas)	168,000
	RBV (24 semanas)	1,038
	Cuidados médicos	2,100
	SOF + SMV	
	SOF (12 semanas)	84,000
	SMV (12 semanas)	66,000
	Cuidados médicos	2,096
	SOF + LDV	
	Apenas os fármacos	252,000
	Cuidados médicos	1,160

Cortesi et al. (266)	Estadios de Saúde	Custos Anuais (€)
	F0-F3	522
	RVS, F0-F3	0
	F4	1512
	RVS, F4	1512
	Cirroze descompensada	6350
	CHC	12 744
	Transplante hepático (1º ano)	90 986
	Transplante hepático (>1ano)	17 612
	Tratamento	Custos Semanais (€)
	PegINFα	256.7
	RBV	161.5
	BOC	782.70
	TVR	2083.25
Petta et al. (273)	Estadios de Saúde	Custos Anuais (€)
	Hepatite C crónica	220.37
	Cirroze compensada	479.07
	Cirroze descompensada	4994.28
	CHC	6438.79
	Transplante hepático (1º ano)	90,733.6
	Transplante hepático (>1ano)	5923.46
	Tratamento	Custos Semanais (€)
	PegINFα + RBV	271.72
	PegINFα	165.57
	RBV	106.15
	PegINFα + RBV + BOC	984.47
	PegINFα	165.57
	RBV	106.15
	BOC	712.75

Vellopoulou et al. (274)	Estádios de Saúde	Custos (€)
	Hepatite C crónica leve	
	Sem tratamento, custos diretos + indiretos	1,891 + 3,118
	PR, custos diretos + indiretos + monitorização	20,220 + 4,182 + 2,457
	PRT, custos diretos + indiretos + monitorização	38,243 + 4,182 + 1,922
	PRB, custos diretos + indiretos + monitorização	37,839 + 4,182 + 2,179
	RVS, custos diretos	3,078
	Testes e monitorização	15,585
	Hepatite C crónica moderada	
	Sem tratamento, custos diretos + indiretos	1,904 + 1,947
	PR, custos diretos + indiretos + monitorização	20,978 + 6,087 + 3,216
	PRT, custos diretos + indiretos + monitorização	38,593 + 6,087 + 2,272
	PRB, custos diretos + indiretos + monitorização	38,332 + 6,087 + 2,673
	RVS, custos diretos	3,078
	Testes e monitorização	17,908
	Cirrose compensada	
	Sem tratamento, custos diretos + indiretos	1,940 + 3,649
	PR, custos diretos + indiretos + monitorização	19,900 + 4,168 + 1,803
	PRT, custos diretos + indiretos + monitorização	38,039 + 4,168 + 1,382
	PRB, custos diretos + indiretos + monitorização	37,643 + 4,168 + 1,649
	RVS, custos diretos	3,078
	Testes e monitorização	13,460
	Cirrose descompensada, custos diretos + indiretos	6,108 + 3,446
	CHC, custos diretos + indiretos	6,108 + 3,446
	Transplante hepático, custos diretos + indiretos	42,356 + 797
	Transplante hepático (1º ano), custos diretos + indiretos	147,998 + 797
	Transplante hepático (>1ano), custos diretos + indiretos	45,912 + 797
Warren et al. (277)	Estádios de Saúde	Custos Anuais (\$)
	RVS, fibrose leve	159.55
	RVS, fibrose moderada	159.55
	RVS, cirrose	270.85
	Hepatite C crónica leve	281.40
	Hepatite C crónica moderada	281.40
	Cirrose compensada	715.15
	Cirrose descompensada	13,806.59
	CHC	17,567.22
	Transplante hepático (1º ano)	145,565.00
	Transplante hepático (>1ano)	13,806.59
	Tratamento	Custos (\$)
	TVR (6 semanas)	14,865.72
	PR (8 semanas)	3,406.36

San Miguel et al. (278)	Estádios de Saúde	Custos Anuais (€)
	Hepatite C crónica leve	279
	RVS, hepatite C crónica leve	114
	Hepatite C crónica moderada	279
	RVS, hepatite C crónica moderada	114
	Cirrose compensada	408
	RVS, cirrose compensada	164
	Asc	3840
	HVE	4004
	EH	9088
	Infeção bacteriana	4430
	CHC	20 067
	Transplante hepático (1º ano)	117 303
	Transplante hepático (>1ano)	4268
	Tratamento	Custos (€) ^a
	Naïves VHC-G1 PegIFN + RBV + SOF 12 semanas	52 770 + 935
	Naïves VHC-G1 RBV + SOF 24 semanas	101 724 + 1234
	Naïves VHC-G1 PegIFN + RBV 48 semanas	7343 + 1420
	Naïves VHC-G1 PegIFN + RBV + BOC	28 534 + 2722
	Naïves VHC-G1 PegIFN + RBV + TVR	36 803 + 1746
	Naïves VHC-G2 RBV + SOF 12 semanas	50 862 + 935
	Naïves VHC-G2 PegIFN + RBV 24 semanas	3804 + 1195
	Naïves VHC-G3 PegIFN + RBV + SOF 12 semanas	52 770 + 935
	Naïves VHC-G3 RBV + SOF 24 semanas	101 724 + 1234
	Naïves VHC-G3 PegIFN + RBV 24 semanas	3804 + 1195
	Terapêutica prévia VHC-G2 RBV + SOF 12 semanas	50 862 + 935
	Terapêutica prévia VHC-G2 PegIFN + RBV 48 semanas	7343 + 1420
	Terapêutica prévia VHC-G3 PegIFN + RBV + SOF 12 semanas	52 770 + 935
	Terapêutica prévia VHC-G3 RBV + SOF 24 semanas	101 724 + 1234
	Terapêutica prévia VHC-G3 PegIFN + RBV 48 semanas	7343 + 1420

^a fármacos + monitorização.

Iannazzo et al. (290)	Estadios de Saúde	Custos Anuais (€)
	F0 VHC+	246.03
	F1 VHC+	246.03
	F2 VHC+	246.03
	F3 VHC+	246.03
	F4 VHC+	347.19
	RVS, F0	0.00
	RVS, F1	0.00
	RVS, F2	0.00
	Cirrose descompensada	5,465.88
	CHC	6,075.46
	Transplante hepático (1º ano)	150,000.00
	Pós-transplante hepático	4,729.29
	Tratamento	Custos
	PegIFNα-2a	0.93 (€/µg)
	PegIFNα-2b	1.33 (€/µg)
	RBV	0.009 (€/mg)
	BOC	0.04 (€/mg)
	TVR	0.12 (€/mg)
Younossi et al. (291)	Tratamento	Custo Unitário (\$)
	BOC	0.10
	LDV/SOF	1125
	PegINFα-2a	4.60
	SMV	5.27
	SOF	2.50
	RBV	0.03 (genérico 0.01)

Leidner et al. (310)	Estádios de Saúde	Custos Anuais (\$)
	F0 VHC+	500
	F1 VHC+	500
	F2 VHC+	500
	F3 VHC+	500
	F4 VHC+	1,700
	RVS, F0	400
	RVS, F1	400
	RVS, F2	400
	RVS, F3	400
	RVS, F4	1,700
	Cirrose descompensada (1º ano)	10,900
	Cirrose descompensada (>1 ano)	12,000
	CHC (1º ano)	27,400
	CHC (>1 ano)	25,200
	Transplante hepático (1º ano)	148,000
	Transplante hepático (>1 ano)	10,000
	Tratamento	Custos (\$)
	Tratamento genérico F0, F1, F2, F3 e F4	100,000
Chhatwal et al. (312)	Estádios de Saúde	Custos Anuais (\$)
	F0, F1	728
	F2	737
	F3	1496
	Cirrose compensada	1745
	Cirrose descompensada	19 389
	CHC	35 655
	Transplante hepático (1º ano)	103 102
	Transplante hepático (>1ano)	27 057
Linas et al. (314)	Estádios de Saúde	Custos Mensais (\$)
	Sem cirrose	240
	Cirrose leve a moderada	430
	Cirrose descompensada	820
	Multiplicador de custos após obtenção de RVS	0.50
	Tratamento	Custos (\$)
	PegIFN + RBV 24 semanas	25 300
	SOF + RBV 12 semanas	91 500
	SOF + RBV 16 semanas	121 900
	SOF + RBV 24 semanas	182 900
	PegIFN + RBV + SOF 12 semanas	99 000
	Gestão toxicidade <i>major</i> durante terapêutica contendo IFN	750 (1-time cost)
	Gestão toxicidade <i>major</i> durante terapêutica livre de IFN	600 (1-time cost)

Kuwabara et al. (316)	Estádios de Saúde	Custos Anuais (¥)
	RVS, F0-F2	6980
	RVS, F3	76,000
	F0-F2	16,500
	F3	183,000
	F4	267,000
	Cirrose descompensada	1,254,333
	CHC	1,326,000
	Transplante hepático (1º ano)	20,734,350
	Transplante hepático (>1ano)	1,995,525
	Tratamento	Custos (¥)
	SMV + PegIFNα-2b + RBV (SMV + PR)	91,859.6
	TVR + PegIFNα-2b + RBV (TVR + PR)	90,064.8
	PegIFNα-2b + RBV (PR)	43,511.6
	Avaliação pré-tratamento	40,980
	Monitorização durante o tratamento 24 semanas	90,690
	Monitorização durante o tratamento 48 semanas	156,190
	Hospitalização no início do tratamento SMV + PR (11 dias)	235,310
	Hospitalização no início do tratamento TVR + PR (15 dias)	314,370
	Hospitalização no início do tratamento PR (10 dias)	214,900
Cure et al. (325)	Estádios de Saúde	Custos Anuais (£)
	Fibrose leve (sem tratamento)	138
	Fibrose moderada (sem tratamento)	730
	RVS, fibrose leve	202
	RVS, fibrose moderada	247
	Cirrose compensada (sem tratamento)	1,138
	RVS, cirrose compensada	437
	Cirrose descompensada	9,120
	CHC	8,127
	Transplante hepático (1º ano)	48,928
	Transplante hepático (>1ano)	1,385

Pfeil et al. (327)	Estádios de Saúde	Custos Anuais (CHF)
	Sem cirrose	479
	RVS, sem cirrose	366
	Cirrose compensada	2,715
	RVS, cirrose compensada	754
	Cirrose descompensada	20,347
	CHC	16,944
	Transplante hepático (1º ano)	125,102
	Transplante hepático (>1ano)	19,323
	Tratamento	Custo Unitário (CHF)
	SOF, 28 x 400mg	1.72
	RBV, 56 x 400mg	0.03
	PegIFNα-2a, 180µg	1.55
	PegIFNα-2b, 120µg	2.62
	TVR, 42 x 375mg	0.019
	BOC, 336 x 200mg	0.06
Athanasakis et al. (330)	Estádios de Saúde	Custos Anuais (€)
	F0	642.71
	F1	642.71
	F2	642.71
	F3	642.71
	Cirrose compensada	636.67
	Cirrose descompensada (1º ano)	2250.18
	Cirrose descompensada (>1ano)	5934.53
	CHC	21,890.11
	Transplante hepático (1º ano)	35,051.12
	Transplante hepático (>1ano)	4001.55
	Tratamento	Custos Semanais (€)
	PegIFN + RBV, por semana	280.13
	BOC, por semana	655.53
	Monitorização, 48 semanas	476.94
Cure et al. (332)	Tratamento	Custos (€)
	SOF, 12 semanas	45 000
	SOF, 24 semanas	45 000

Westerhout et al. (335)	Estádios de Saúde	Custos Anuais (£)
	RVS, F0-F2	343.37
	RVS, F3	343.37
	RVS, F4	752.97
	F0-F2	182.62
	F3	949.09
	F4	1,505.94
	Cirrose descompensada	12,069.41
	CHC	10,755.09
	Transplante hepático (1º ano)	46,685.31
	Transplante hepático (>1ano)	1,832.60
Gissel et al. (336)	Estádios de Saúde	Custos (€)
	Cirrose descompensada	9,656.36
	CHC	22,762.62
	Transplante hepático (1º ano)	155,815.33
	Transplante hepático (>1 ano)	22,534.99
	Tratamento	Custos (€)
	Cuidados médicos - efeitos adversos	1,913.22

Tabela 3 –Estudos de avaliação económica: custos (*inputs*).

A representação dos números coincide com a forma escrita apresentada nos estudos em análise.

Apêndice F – Resumo dos Resultados dos Estudos de Avaliação Económica

Dusheiko et al. (72)		AVs Coorte	RCEI (£/AVG)	RCUI	Custos Totais (£ x 10 ⁻³) Coorte	
					Sem tratamento	IFNα
	Custos, não atualizados (£)					
	Probabilidade de transição baixa					
	Menor incidência de morte	117	-120	-8	89,146	70,555
	Maior incidência de morte	215	1,316	137	138,544	107,602
	Probabilidade de transição alta					
	Menor incidência de morte	230	-3,778	-517	161,976	125,175
	Maior incidência de morte	422	-668	-164	255,617	195,407
	Custos, atualizados (£)					
	Probabilidade de transição baixa					
	Menor incidência de morte	117	8,855	506	33,935	28,530
	Maior incidência de morte	215	5,288	550	53,432	43,152
	Probabilidade de transição alta					
	Menor incidência de morte	230	3,069	420	60,608	48,533
	Maior incidência de morte	422	2,142	525	98,186	76,716

Bennett et al. (73)		Tratamento padrão	IFNα-2b	RCEI (\$/AVG)
	AVs, sem atualização	36.2	37.7	1900
	AVs, atualização a 5%	16.2	16.4	
	AVAQs	28.0	31.7	
	Custos ao longo da vida, sem atualização (\$)	19 904	16 437	
	Custos ao longo da vida, atualização a 5% (\$)	5406	5899	

Kim et al. (81)	Estratégias	Custos Totais (\$)	Custo Incremental (\$)	Ganho em AVAQs	RCUI
	Sem tratamento	24 600	–	–	–
	6 meses IFNα	25 600	1000	0.25	4000
	12 meses IFNα	26 500	1900	0.37	5000
	RCUI [RCEI (\$/morte por doença hepática prevenida)]				
	Estratégias	Coorte 30 anos idade	Coorte 40 anos idade	Coorte 50 anos idade	Coorte 60 anos idade
	6 meses IFNα vs Sem tratamento	1100 [17 500]	2800 [46 400]	5700 [108 100]	11 100 [250 000]
	12 meses IFNα vs Sem tratamento	1800 [28 200]	3700 [61 100]	6900 [130 500]	12 800 [288 900]
	12 meses IFNα vs 6 meses IFNα	3200 [49 500]	5400 [90 400]	9300 [175 000]	16 300 [366 600]

Davis et al. (86)		Sem IFN	IFN (6meses)	IFN (18 meses)
	AVs, sem atualização	36.23	37.16	38.33
	AVs, atualização a 3%	21.29	21.61	22.01
	AVAQs, sem atualização	28.03	30.16	32.97
	AVAQs, atualização a 3%	16.70	17.68	18.96
	Custos ao longo da vida (\$), sem atualização	18 855	17 748	16 630
	Custos ao longo da vida (\$), atualização a 3%	8193	8802	9925
	RCEI (\$/AVG) vs sem IFN, atualização a 3%	–	1903	2406
	RCEI (\$/AVG) vs sem IFN, atualização a 5%	–	6512	7516
	RCUI (\$/AVAQ) vs sem IFN, atualização a 3%	–	621	766

Younossi et al. (88)	Estratégias	RVS (%)	Custos (\$)	Δ Custos	AVAQs	Δ AVAQs	RCUI
	Estratégia 5	34.1	34,561	2702	15.53	0.36	7500
	Estratégia 6	39.1	37,263		15.89		
	Estratégias dominadas:						
	Estratégia 4	18.4	34,758	*	14.40	*	*
	Estratégia 3	30.7	34,792	*	15.31	*	*
	Estratégia 2	13.0	35,642	*	14.05	*	*
	Estratégia 1	0.0	38,747	*	13.10	*	*

* As estratégias dominadas foram eliminadas.

Wong et al. (93)		IFN	IFNα-2b + RBV
	AVs, sem atualização	26.8	30.1
	AVAQs, sem atualização	22.7	26.9
	AVAQs, atualização a 3%/ano	14.7	16.7
	AVAQs, atualização a 5%/ano	11.7	13.0
	Custos ao longo da vida (\$), sem atualização	25,000	20,200
	Custos ao longo da vida (\$), atualização a 3%/ano	14,200	14,500
	Custos ao longo da vida (\$), atualização a 5%/ano	10,600	12,500

Wong et al. (95)		IFN		IFNα-2b + RBV	
		6 meses	12 meses	6 meses	12 meses
	AVs, sem atualização	26.6	28.2	29.3	30.0
	AVAQs, sem atualização	22.3	24.3	25.6	26.6
	AVAQs, atualização a 3%	14.5	15.4	16.0	16.4
	AVAQs, atualização a 5%	11.6	12.1	12.5	12.8
	Custos ao longo da vida (\$), sem atualização	29,700	25,800	27,000	28,600
	Custos ao longo da vida (\$), atualização a 3%	16,700	15,000	18,300	20,900
	Custos ao longo da vida (\$), atualização a 5%	12,400	11,400	15,500	18,300

Buti et al. (97)	Estratégias	RCUI [RCEI (€/AVG)]					
		Hepatite Crônica Leve			Hepatite Crônica Moderada		
		30 anos	45 anos	65 anos	30 anos	45 anos	65 anos
	Estratégia 3) vs 2)	2 603 [5 862]	4 774 [15 891]	9 939 [64 421]	1 374 [2 093]	2 508 [4 648]	5 542 [14 551]
	Estratégia 3) vs 1)	1 325 [2 984]	2 558 [8 515]	5 581 [36 171]	578 [880]	1 172 [2 172]	2 885 [7 575]

Sennfalt et al. (98)	Estratégias	RCEI (\$/AVG) VHC-G1 [G não-1]		RCUI (\$/AVQ) VHC-G1 [G não-1]	
		Não atualizado	Atualizado 3%	Não atualizado	Atualizado 3%
	Estratégia 3) vs 2)	CS [CS]	6,800 [CS]	CS [CS]	1,400 [CS]
	Estratégia 3) vs 1)	4,800 [CS]	16,300 [600]	2,300 [CS]	5,900 [200]
	Estratégia 4) vs 2)	3,800 [500]	21,900 [5,200]	1,700 [200]	6,000 [1,800]
	Estratégia 4) vs 1)	5,700 [400]	20,700 [5,100]	2,600 [200]	7,300 [1,900]
	Estratégia 4) vs 3)	7,300 [70,000]	29,500 [*]	3,100 [*]	9,800 [*]

CS: Cost saving;
* Inferior.

Stein et al. (99)	Estratégias	AVAQs	Custos ao longo da vida (£)	RCUI	RCUI atualizado a 6%
	Estratégia 1)	22.8	13 729	-	-
	Estratégia 2)	24.7	14 363	-	-
	Estratégia 3)	27.6	14 456	-	-
	Estratégia 3) vs 1)	-	-	151	3791
	Estratégia 3) vs 2)	-	-	32	3485

Siebert et al. (100)	Estratégias	Custos (€)	AVs	AVAQs
	Sem tratamento	14 100	17.0	15.1
	IFNα-2b + RBV	19 300	18.6	16.8
	PegIFNα-2b + RBV (800 mg/dia)	21 800	18.8	17.0
	PegIFNα-2b + RBV (1000-1200 mg/dia)	22 400	19.1	17.3

San Miguel et al. (102)	Estratégias	Custo Total (€)	AVs	AVAQs	RCEI vs Estratégia 1 [vs estratégia mais eficaz próxima]	RCUI vs Estratégia 1 [vs estratégia mais eficaz próxima]
	Estratégia 1)	13159	16.97	10.89	- [-]	- [-]
	Estratégia 2)	14760	17.05	11.04	20011 [20011]	10673 [10673]
	Estratégia 3)	17771	17.46	11.83	9413 [7345]	4907 [3812]
	Estratégia 4)	18453	17.54	11.99	9288 [8524]	4813 [4262]
	Estratégia 5)	22573	17.77	12.44	11767 [17912]	6073 [9155]

Salomon et al. (104)	Estratégias	Custos (\$)	AVAQs	RCUI
	1) Sem tratamento;	8200	18.85	0
	2) Monoterapia IFN α -2b;	10 200	18.94	D
	3) Monoterapia PegIFN α -2b;	13 300	19.09	21 000
	4) Terapêutica combinada IFN α -2b + RBV;	17 700	19.28	24 000
	5) Terapêutica combinada PegIFN α -2b + RBV	22 000	19.40	35 000
	Doentes	RCEI (\$/AVG)*	RCUI *	
	Homens			
	Genótipo 1	91 000	36 000	
	Outros genótipos	37 000	15 000	
	Mulheres			
	Genótipo 1	218 000	55 000	
	Outros genótipos	87 000	24 000	

D: IFN α -2b em monoterapia foi fracamente dominado pelo PegIFN α -2b em monoterapia;

* PegIFN α -2b + RBV vs IFN α -2b + RBV.

Ishida et al. (106)	Estratégias	Custos ao longo da vida (¥) atualizados 3%	AVAQs atualizados 3%	RCUI atualizado 3%
	IFN	4,992,000	11.73	D
	IFN + RBV	4,871,000	13.37	

D: IFN + RBV dominou IFN em monoterapia, aumentando a sobrevivência ajustada à qualidade de vida e reduzindo os custos.

Apêndices

Sullivan et al. (109)	Estratégias	Δ AVAQs VHC-G1 [G2/3]	RCUI (\$/AVAQ) VHC-G1 [G2/3]
	IFNα-2b + RBV PegIFNα-2a + RBV	0.70 [1.05]	2,600 [D]

D: PegIFNα-2a + RBV dominou IFNα-2b + RBV, aumentando a sobrevivência ajustada à qualidade de vida e reduzindo os custos.

Sullivan et al. (116)	Estratégias	AVGs VHC-G1 [G não-1]	Δ AVAQs VHC-G1 [G não-1]	RCEI (€/AVG) VHC-G1 [G não-1]	RCUI (€/AVAQ) VHC-G1 [G não-1]
	IFNα-2b + RBV PegIFNα-2a + RBV	0.78 [1.17]	0.67 [1.01]	9433 [3261]	10 894 [3766]

Siebert et al. (118)	Estratégias (atualização 3%)	Custos (€)	AVs	AVAQs	RCEI (€/AVG)	RCUI
	1) Sem tratamento	13,093	18.20	16.26	–	–
	2) IFN 48 semanas	14,410	18.72	16.82	2,557	2,365
	3) IFN + RBV 24 semanas	18,187	19.36	17.51	5,874	5,460
	4) IFN + RBV 48 semanas	21,057	19.65	17.80	9,816	9,757
	Estratégias (atualização 3%)	Custos (€)	AVs	AVAQs	RCEI (€/AVG)	RCUI
	2) IFN 48 semanas	14,410	18.72	16.82	–	–
	4) IFN + RBV 48 semanas	21,057	19.65	17.80	7,147	6,783

Malone et al. (119)	Estratégias	Custo Total Coorte (\$)	RVS (%)	Custo/RVS (\$/%)
	PegIFNα-2a + RBV	2,505,317	53.63	46,717
	PegIFNα-2b + RBV (800 mg/dia)	2,024,846	53.80	37,638
	PegIFNα-2b + RBV (≥10.6 mg/kg/dia)	2,397,529	61.41	39,045

Grieve et al. (120)	Estratégias	Genótipo 1		Genótipo não-1	
		AVAQs	Custos	AVAQs	Custos
	1) Doença leve, sem tratamento; doença moderada, IFNα-2b + RBV	14.99	10 472	15.18	8561
	2) Doença leve, IFNα-2b + RBV; doença moderada, sem tratamento	15.17	14 883	15.79	11 343
	3) Doença leve, sem tratamento; doença moderada, PegIFNα-2b + RBV	15.03	11 581	15.21	9630
	4) Doença leve, PegIFNα-2b + RBV; doença moderada, sem tratamento	15.29	18 897	15.91	15 084

Hornberg et al. (125)	Estratégias	VHC-G1 [G2/3]				
		AVs	AVAQs	Custo Total	RCEI (€/AVG)	RCUI
	Sem tratamento	32.5 [32.5]	16.0 [16.1]	6990 [6990]	19 773 [3525]	16 831 [3000]
	PegIFNα-2a + RBV	33.2 [33.7]	16.8 [17.4]	19 509 [11 007]		

Bernfort et al. (132)	Estratégias	VHC-G1 [G2/3]		
		AVs	AVAQs	Custo Total (€)
	IFNα-2b + RBV (48 semanas)	19.93 [21.30]	18.73 [20.55]	29,926 [19,260]
	PegIFNα-2b + RBV (48 semanas)	20.18 [21.41]	19.02 [20.64]	29,722 [20,201]

Lin et al. (139)	Árvore de Decisão				
	Estratégias	Custos Médios (\$)	RVS	RCE	RCEI (\$/RVS)
	Estratégia 1)	6000.5	0.641	9361.11	141565.7
	Estratégia 2)	5562.5	0.542	10262.92	
	Estratégia 3)	9591.0	0.622	15419.61	1611400.0
	Modelo Markov				
	Estratégias	Custos (\$)	AVAQs	RCU	RCUI
	Estratégia 1)	10647.69	29.2	364.65	3894.15*
	Estratégia 2)	11463.31	28.3	405.06	
	Estratégia 3)	14578.63	29.1	500.98	

* Estratégia 3 vs Estratégia 2.

Yeh et al. (147)	Estratégias	Coorte de 45 anos de idade VHC-G1 [G2/3]			Coorte de 55 anos de idade VHC-G1 [G2/3]		
		AVs	AVAQs	Custos Totais (\$)	AVs	AVAQs	Custo Total (\$)
	PegIFNα-2a + RBV	27.81 [30.88]	14.77 [16.38]	31,719 [15,275]	20.89 [23.04]	12.09 [13.45]	30,920 [14,933]
	PegIFNα-2b + RBV	27.74 [31.81]	14.74 [16.85]	30,777 [11,129]	20.84 [23.68]	12.07 [13.83]	29,967 [10,925]
	Sem tratamento	22.74 [22.74]	12.39 [12.39]	41,302 [41,302]	17.34 [17.34]	10.15 [10.15]	39,748 [39,748]

Lidgren et al. (149)	Estratégias	Custos (SEK)	AVAQs	RCUI
	Estratégia 1)	286,684	14,020	–
	Estratégia 2)	316,075	14,908	33,098
	Estratégia 3)	293,477	16,239	D
	Estratégia 4)	249,439	16,239	D
	Estratégia 5)	255,592	16,803	10,910
	Estratégia 6)	251,520	16,803	D
	Estratégia 7)	247,689	16,803	D
	Estratégia 8)	243,044	16,803	D
	Estratégia 9)	251,313	16,872	119,841

D: estratégia 3) dominou estratégia 2); estratégia 4) dominou estratégia 3); estratégia 6) dominou estratégia 5); estratégia 7) dominou estratégia 6); estratégia 8) dominou estratégia 7).

Gerken et al. (153)	Estratégias	VHC-G1, G4, G5, G6 [G2 e G3]			
		Custos (€)			RCUI
		Fármacos	Cuidados Médicos	Total	
	Estratégia 1)	15931.58 [8427.08]	2113.92 [756.60]	18045.50 [9183.68]	20.56 [21.20]
	Estratégia 2)	9648.14 [5103.43]	2735.50 [1877.96]	12383.64 [6981.39]	20.32 [20.73]
					23046.07 [4630.56]

Nakamura et al. (157)	Estratégias		AVs	AVAQs	Custos (€)
	"Novo Protocolo"	2) A (G1, CVE)	15.90	11.36	54 064
		3) B (G1, CVB, RVR)	18.20	14.54	29 933
		4) C (G1, CVB, sem RVR)	17.02	12.92	46 313
		(X _P B e C) ^a	17.57	13.68	38 606
		5) D (G2/3, RVR) ^b	18.01	14.32	25 964
		6) E (G2/3, sem RVR) ^b	16.93	12.80	39 990
		(X _P D e E) ^{a,b}	17.61	13.76	31 154
	"Protocolo Padrão"	7) G1 ^b	16.38	12.02	50 854
		8) G1, CVB	17.35	13.35	44 599
		9) G2/G3 ^b	17.61	13.74	34 005
	Sem tratamento		13.93	8.88	50 834

^amédia ponderada (XP) utilizando a taxa de RVR;

^bcarga viral não considerada.

Grishchenko et al. (172)	Estratégias	Doença leve, VHC-G1 [G não-1]			Doença moderada, VHC-G1 [G não-1]			Cirrose, G1 [G não-1]		
		AVAQs	Custos Médios (£)	RCUI	AVAQs	Custos Médios (£)	RCUI	AVAQs	Custo Médio (£)	RCUI
	Sem tratamento	14.67 [14.20]	12,228 [15,362]	3,507 [D]	11.64 [11.15]	30,044 [32,442]	D [D]	7.71 [7.71]	44,476 [44,539]	8,017 [D]
	PegIFNα + RBV	15.78 [16.25]	16,104 [10,750]		12.59 [13.43]	29,122 [17,250]		8.12 [9.45]	47,709 [34,977]	

D: PegIFNα + RBV dominou a estratégia sem tratamento, aumentando a sobrevivência ajustada à qualidade de vida e reduzindo os custos.

Saab et al. (176)	Estratégias	Custos (\$)	AVAQs	RCUI
	Estratégia 1)	355,473	9.175	–
	Estratégia 2)	300,159	10.125	D
	Estratégia 3)	349,962	9.219	D
	Estratégia 4)	352,250	9.236	D

D: PeglFN + RBV dominou a estratégia sem tratamento, aumentando a sobrevivência ajustada à qualidade de vida e reduzindo os custos.

Iwasaki et al. (182)	Estratégias	AVAQs	Custos Totais (\$)	RCU
	Estratégia 1)	16.09	52,323	3252
	Estratégia 2)	19.53	30,464	1560
	Estratégia 3)	20.57	24,566	1194
	Estratégia 4)	21.08	22,386	1062
	Estratégia 5)	16.44	48,851	2971
	Estratégia 6)	19.82	20,219	1020
	Estratégia 7)	20.15	19,660	976
	Estratégia 8)	15.18	57,826	3809

Liu et al. (188)	Caso Base (Boceprevir)	Custos (\$)	AVAQs	RCUI	RCUI excluindo IL-28B
	Fibrose leve				
	Estratégia 1)	160 456	10.97	–	–
	Estratégia 3)	177 152	11.24	62 900	–
	Estratégia 2)	183 257	11.30	102 600	70 100
	Fibrose avançada				
	Estratégia 1)	161 312	8.84	–	–
	Estratégia 3)	179 090	9.38	32 800	–
	Estratégia 2)	185 447	9.51	51 500	36 300

Cammà et al. (196)	Cenário de Curto Prazo					
	Estratégias	Custos (€)	RVS (%)	RCEI (€/RVS)		
	PegIFNα + RBV	12,673	45.8	–		
	BOC-RGT	30,805	67.0	85,650		
	BOC-IL28B	28,548	72.0	60,500		
	BOC-RVR	27,622	72.1	56,960		
	TVR-RGT	46,621	74.5	118,000		
	TVR-IL28B	37,425	79.0	74,600		
	Cenário de Longo Prazo					
	Estratégias	Custos (€)	AVs	AVAQs	RCEI (€/AVG)	RCUI
	PegIFNα + RBV	18,337	2.57	4.58	–	–
	BOC-RGT	34,256	3.75	6.70	13,428	7,520
	BOC-IL28B	31,469	4.03	7.20	8,936	5,004
	BOC-RVR	30,542	4.04	7.21	8,304	4,650
	TVR-RGT	49,277	4.18	7.46	19,204	10,755
	TVR-IL28B	39,620	4.42	7.90	11,455	6,414

Gellad et al. (202)	Estratégias	AVAQs	Custos Totais (\$)	RCUI
	Todos os genótipos			
	Estratégia 1)	17.11	46,623	D
	Estratégia 2)	17.16	42,354	
	VHC-G1			
	Estratégia 1)	16.77	50,502	D
	Estratégia 2)	16.77	46,669	
	VHC-G2			
	Estratégia 1)	18.62	30,055	D
	Estratégia 2)	18.89	23,260	
	VHC-G3			
	Estratégia 1)	18.32	31,577	D
	Estratégia 2)	18.47	25,945	
	VHC-G4			
	Estratégia 1)	17.83	43,788	240
	Estratégia 2)	18.55	43,960	

D: Estratégia 2 dominou a estratégia 1, aumentando a sobrevivência ajustada à qualidade de vida e reduzindo os custos.

Elbasha et al. (208)	Estratégias	Custos Totais (€)	AVAQs	RCUI
	Naïves ao tratamento			
	PegIFNα + RBV	19,988	12.59	11,570
	PegIFNα + RBV + BOC	27,890	13.27	
	Previamente tratados			
	PegIFNα + RBV	24,272	11.84	8,717
	PegIFNα + RBV + BOC	34,963	13.06	

Ferrante et al. (210)	Estratégias	Custos Totais (\$)	AVAQs	RCUI
	PR48	58,761	14.55	–
	BOC/RGT	69,110	15.17	16,792
	BOC/PR48	94,488	15.20	55,162

Cammà et al. (212)	Estratégias	Custos (€)	AVs	AVAQs	RCEI (€/AVG)	RCUI	RCEI vs estratégia + próxima não dominada	RCUI vs estratégia + próxima não dominada
	Sem tratamento	10,640	16.76	14.32	–	–	–	–
	RR							
	TVR <i>lead-in</i> RR	33,478	19.65	19.42	7910	4481	–	–
	BOC <i>lead-in-response-guided</i> RR	33,841	19.07	18.45	10,045	5622	–	–
	BOC <i>lead-in</i> RR	34,477	19.26	18.76	9555	5368	–	–
	TVR RR	35,025	19.5	19.17	8908	5030	–	–
	PAR							
	BOC <i>lead-in</i> PAR	31,816	18.53	17.52	11,947	6613	–	–
	TVR PAR	40,444	18.76	17.91	14,931	8303	38,580	22,258
	TVR <i>lead-in</i> PAR	40,879	18.6	17.63	16,464	9125	–	–
	RN							
	TVR <i>lead-in</i> RN	41,059	17.91	16.42	26,499	14,486	–	–
	TVR RN	41,289	17.77	16.18	30,251	16,494	–	–
	Boa resposta							
	BOC boa resposta	34,858	19.38	18.97	9255	5213	–	–
	TVR boa resposta	38,878	19.47	19.12	10,430	5886	44,277	26,436
	Pobre resposta							
	BOC pobre resposta	31,849	17.94	16.48	17,951	9820	–	–
	TVR pobre resposta	41,059	17.91	16.42	26,499	14,486	–	–

Hagan et al. (219)	Estratégias	Custos Totais (\$)	AVAQs	RCUI
	Regimes baseados em IFN	74 619	10.7	44 514
	Regimes orais livres de IFN	93 315	11.1	

Blázquez-Pérez et al. (224)	Estratégias	BOC [TVR]		
		Custos (€)	AVAQs	RCUI
	Terapêutica tripla	33,584 [40,120]	14.34 [14.45]	27,594 [33,751]
	Terapêutica guiada pela IL28B	28,160 [30,846]	14.32 [14.30]	18,079 [25,914]
	Terapêutica dupla	18,793 [17,222]	13.80 [13.77]	–

Chhatwal et al. (227)		Custos (\$)			AVAQs		
		PR48	BOC/RGT	BOC/PR48	PR48	BOC/RGT	BOC/PR48
	F0-F3	7954	4560	3843	7.06	4.1	3.47
	F4	5,376	2,928	2,428	2.41	1.31	1.09
	Cirrose descompensada	5,933	3,560	3,078	0.21	0.13	0.11
	CHC	7,096	4,070	3,453	0.14	0.08	0.07
	Transplante hepático	4,028	2,376	2,041	0.08	0.05	0.04
	Total	53,474	79,085	94,475	12.79	13.64	13.8
	RCUI				–	30,241	91,506

Barros et al. (236)	Estratégias	VHC-G1 [G2/3]		
		AVs	AVAQs	Custo Total (R\$)
	PegIFNα-2a + RBV	14.51 [15.21]	12.89 [14.57]	31,185 [13,120]
	PegIFNα-2b + RBV	14.35 [15.11]	12.50 [14.32]	39,186 [17,465]

Turnes et al. (246)	Estratégias	VHC-G1/4				
		AVs	AVAQs	Custos Totais (€)	RCEI (€/AVG)	RCUI
	PegIFNα-2a + RBV	29.915	14.238	24,325	D	D
	PegIFNα-2b + RBV	29.315	14.039	24,997		
	Estratégias	VHC-G2/3				
		AVs	AVAQs	Custos Totais (€)	RCEI (€/AVG)	RCUI
	PegIFNα-2a + RBV	33.162	15.311	9104	D	D
	PegIFNα-2b + RBV	32.477	15.085	11,004		
	Estratégias	Todos os genótipos				
		AVs	AVAQs	Custos Totais (€)	RCEI (€/AVG)	RCUI
PegIFNα-2a + RBV	30.688	14.493	20,726	D	D	
PegIFNα-2b + RBV	30.219	14.338	21,431			

D: PegIFNα-2a + RBV dominou PegIFNα-2b + RBV.

Cure et al. (251)	Estratégias	Custos Totais (£)	AVAQs	RCUI
	PegIFNα-2a + RBV + TVR	35,347	13.89	–
	PegIFNα + RBV	24,420	13.03	12,733
	PegIFNα-2b + RBV + BOC	38,105	13.68	D

D: PegIFNα-2a + RBV + TVR dominou PegIFNα-2b + RBV + BOC.

Younossi et al. (256)	Estratégias	Custos (\$)	AVAQs	RCUI
	<i>Oral-staging</i>	77,133	17.529	–
	<i>Oral-treat all</i>	90,681	18.391	15,709
	PegINF + RBV + TVR - <i>staging</i>	93,981	16.386	D
	PegINF + RBV + TVR - <i>treat all</i>	106,554	17.201	D

D: Ambas as estratégias com PegIFN foram dominadas por "*Oral-staging*" e "*Oral-treat all*".

Cure et al. (258)		Custos (£)			AVAQs			RCUI
		PR/T	PR	PR/BOC	PR/T	PR	PR/BOC	PR/T vs PR [PR/T vs PR/BOC]
	Todos os doentes	44 855	37 810	NA	11.24	10.08	NA	6 079 [NA]
	Doentes recaída	38 918	34 977	52 878	11.96	10.48	11.45	2 658 [D]
	Doentes resposta parcial	45 932	37 891	53 619	11.17	10.11	11.28	7 593 [> 128 000]
	Doentes resposta nula	55 705	43 291	NA	9.87	9.28	NA	20 875 [NA]

D: PegIFNα-2a + RBV + TVR dominou PegIFNα-2b + RBV + BOC, em doentes com recaída prévia.

Petia et al. (260)	Estratégias	Custos (€)	AVs	AVAQs	RCEI vs TVR (€/AVG)	RCEI vs BOC (€/AVG)	RCUI vs TVR (€/AVAQ)	RCUI vs BOC (€/AVAQ)
	Estratégia 1)	32,965	19.01	18.34	–	–	–	–
	Estratégia 2)	35,675	19.24	18.74	–	–	–	–
	Estratégia 3)	46,431	19.67	19.47	24,754	20,166	16,914	14,048

Brogan et al. (262)		Doentes naïves ao tratamento		Doentes com recaída PegIFN + RBV		Doentes resposta parcial PegIFN + RBV		Doentes resposta nula PegIFN + RBV	
		Estratégia 1)	Estratégia 2)	Estratégia 1)	Estratégia 2)	Estratégia 1)	Estratégia 2)	Estratégia 1)	Estratégia 2)
	AVs	20.3	19.3	18.7	16.6	17.4	16.3	16.5	15.5
	AVAQs	17.3	16.1	16.1	13.4	14.6	13.1	13.4	12.2
	Custos Totais (\$)	99,137	77,650	96,145	103,865	133,637	97,114	151,690	112,024
	RCEI (\$/AVG) (PegIFNα-2a + RBV + TVR vs PegIFNα-2a + RBV)	23,054	–	D	–	31,528	–	41,990	–
	RCUI (PegIFNα-2a + RBV + TVR vs PegIFNα-2a + RBV)	16,778	–	D	–	24,173	–	34,279	–

D: PegIFNα-2a + RBV + TVR dominou PegIFNα-2a + RBV.

<i>Hagan et al. (265)</i>	Estratégias	Custos (\$)	AVAQs	RCUI
	SOF + SMV	165,336	14.69	11,255
	SOF + RBV	243,586	14.45	16,857

<i>Cortesi et al. (266)</i>	Estratégias	AVs	AVAQs	Custos (€)	RCEI (€/AVG)	RCUI
	TVR-IL28B					
	F3-F4	23.27	14.15	39 922.17	–	–
	F2-F4	24.48	14.73	42 115.49	1800.11	3798.43
	F1-F4	24.76	14.86	43.549.14	2426.62	5132.13
	BOC-RGT					
	F3-F4	22.73	13.89	36 681.69	–	–
	F2-F4	23.95	14.46	40 091.19	2798.91	5944.90
	F1-F4	24.14	14.56	41 366.78	3326.88	7042.49

<i>Petta et al. (273)</i>	Estratégias	F0-F3 queda ARN-VHC >1 log semana 4 [queda ARN-VHC <1 log semana 4]				
		Custos (€)	AVs	AVAQs	RCEI (€/AVG)	RCUI
	G1b - CVE - IMC <30 TD	16,382 [21,371]	18.47 [16.88]	17.43 [14.55]	– [-]	– [-]
	G1b - CVE - IMC <30 TT	31,129 [35,962]	19.51 [18.07]	19.20 [16.73]	14,186 [12,167]	8,310 [6,690]
	G1b - CVB - IMC <30 TD	14,339 [20,958]	19.08 [17.01]	18.47 [14.80]	– [-]	– [-]
	G1b - CVB - IMC <30 TT	29,621 [31,096]	19.93 [19.52]	19.89 [19.21]	17,962 [4,045]	10,767 [2,298]
	G1a - CVB - IMC <30 TD	14,339 [20,958]	19.08 [17.01]	18.47 [14.80]	– [-]	– [-]
	G1a - CVB - IMC <30 TT	29,886 [32,397]	19.87 [19.15]	19.78 [18.59]	19,815 [5,362]	11,859 [3,021]
	G1b - CVB - IMC ≥30 TD	14,338 [20,958]	19.08 [17.01]	18.47 [14.80]	– [-]	– [-]
	G1b - CVB - IMC ≥30 TT	29,957 [32,799]	19.84 [19.03]	19.74 [18.39]	20,604 [5,872]	12,325 [3,301]
	G1a - CVE - IMC <30 TD	21,371 [21,371]	16.88 [16.88]	14.55 [14.55]	– [-]	– [-]
	G1a - CVE - IMC <30 TT	37,507 [37,567]	17.57 [17.57]	15.82 [15.82]	23,454 [23,454]	12,767 [12,767]

	G1a - CVB - IMC ≥30 TD	14,338 [20,958]	19.08 [17.01]	18.47 [14.80]	- [-]	- [-]
	G1a - CVB - IMC ≥30 TT	30,504 [34,631]	19.69 [18.48]	19.49 [17.45]	26,661 [9,298]	15,893 [5,161]
	G1b - CVE - IMC ≥30 TD	16,382 [21,370]	18.47 [16.88]	17.43 [14.55]	- [-]	- [-]
	G1b - CVE - IMC ≥30 TT	32,852 [37,889]	19.01 [17.46]	18.36 [15.63]	30,307 [28,194]	17,562 [15,315]
	G1a - CVE - IMC ≥30 TD	16,382 [21,370]	18.47 [16.88]	17.43 [14.55]	- [-]	- [-]
	G1a - CVE - IMC ≥30 TT	34,693 [38,865]	18.47 [17.14]	17.42 [15.04]	D [65,711]	D [35,474]
	Estratégias	F4 queda ARN-VHC >1 log semana 4 [queda ARN-VHC <1 log semana 4]				
		Custos (€)	AVs	AVAQs	RCEI (€/AVG)	RCUI
	G1b - CVE - IMC <30 TD	24,050 [28,456]	16.68 [15.73]	14.69 [16.49]	- [-]	- [-]
	G1b - CVE - IMC <30 TT	41,870 [49,638]	17.84 [16.25]	16.85 [13.88]	15,280 [40,309]	8,272 [20,703]
	G1b - CVB - IMC <30 TD	20,841 [28,197]	17.34 [15.79]	15.92 [12.79]	- [-]	- [-]
	G1b - CVB - IMC <30 TT	36,011 [41,772]	18.94 [17.86]	18.78 [16.88]	9,433 [6,533]	5,309 [3,472]
	G1a - CVB - IMC <30 TD	20,841 [28,197]	17.34 [15.79]	15.92 [12.97]	- [-]	- [-]
	G1a - CVB - IMC <30 TT	37,219 [44,910]	18.72 [17.24]	18.40 [15.75]	11,800 [11,489]	6,609 [6,027]
	G1b - CVB - IMC ≥30 TD	20,839 [28,197]	17.34 [15.79]	15.92 [12.97]	- [-]	- [-]
	G1b - CVB - IMC ≥30 TT	37,633 [45,663]	18.65 [17.09]	18.27 [15.46]	12,809 [13,419]	7,162 [7,017]
	G1a - CVE - IMC <30 TD	24,050 [28,456]	16.68 [15.73]	14.69 [16.49]	- [-]	- [-]
	G1a - CVE - IMC <30 TT	45,009 [50,879]	17.22 [15.98]	15.71 [13.36]	38,635 [87,359]	20,639 [44,630]
	G1a - CVB - IMC ≥30 TD	20,839 [28,197]	17.34 [15.79]	15.92 [12.97]	- [-]	- [-]
	G1a - CVB - IMC ≥30 TT	39,842 [48,288]	18.23 [16.54]	17.54 [14.44]	21,176 [26,573]	11,730 [13,743]
	G1b - CVE - IMC ≥30 TD	24,048 [28,456]	16.68 [15.73]	14.69 [12.86]	- [-]	- [-]
	G1b - CVE - IMC ≥30 TT	45,759 [51,090]	17.07 [15.94]	15.43 [13.27]	55,784 [107,490]	29,704 [54,864]
	G1a - CVE - IMC ≥30 TD	24,048 [28,456]	16.68 [15.73]	14.69 [12.86]	- [-]	- [-]
	G1a - CVE - IMC ≥30 TT	48,360 [51,670]	16.53 [15.81]	14.41 [13.02]	D [279,231]	D [142,166]

D: PeglIFNa + RBV dominou PeglIFNa + RBV + BOC.

Vellopoulou et al. (274)	Estratégias	AVs	AVAQs	RCEI (€/AVG)	RCUI
	Doentes naïves ao tratamento				
	PR	22.13	17.65	640	299
	PRT	22.65	18.77	–	–
	PRB	22.52	18.50	D	D
	Doentes com experiência terapêutica anterior				
	PR	18.03	13.50	D	D
	PRT	18.83	15.13	–	–
	PRB	18.48	14.42	D	D

D: PRT dominou PR, doentes com experiência terapêutica anterior;
PRT dominou PRB, doentes naïves ao tratamento e com experiência terapêutica anterior.

Warren et al. (277)	Estratégias	Custos (\$)	AVs	AVAQs	RCEI (\$/AVG)	RCUI
	Doentes naïves ao tratamento					
	PegIFN + RBV	31,547	15.64	11.02	–	–
	PegIFN + RBV + TVR	47,322	16.06	11.84	37,706	19,283
	Doentes com experiência terapêutica anterior					
	PegIFN + RBV	36,448	14.31	9.19	–	–
	PegIFN + RBV + TVR	55,537	15.11	10.46	23,855	14,948

San Miguel et al. (278)	Estratégias	AVAQs	Custos Totais (€)	RCUI
	Naïves VHC-G1 PegIFN + RBV + SOF 12 semanas	15.85	56 891	26 281 (vs PegIFN + RBV); 24 135 (vs TT-IP)
	Naïves VHC-G1 RBV + SOF 24 semanas	14.95	108 283	138 070 (vs PegIFN + RBV); D (vs TT-IP)
	Naïves VHC-G1 PegIFN + RBV 48 semanas	14.28	15 654	–
	Naïves VHC-G1 PegIFN + RBV + BOC ou TVR (TT-IP)	15.14	39 733	–
	Naïves VHC-G2 RBV + SOF 12 semanas	16.03	54 561	71 865
	Naïves VHC-G2 PegIFN + RBV 24 semanas	15.40	9250	–
	Naïves VHC-G3 PegIFN + RBV + SOF 12 semanas	16.13	56 214	35 341
	Naïves VHC-G3 RBV + SOF 24 semanas	15.98	105 828	83 679
	Naïves VHC-G3 PegIFN + RBV 24 semanas	14.84	10 579	–
	Terapêutica prévia VHC-G2 RBV + SOF 12 semanas	15.57	55 661	46 636
	Terapêutica prévia VHC-G2 PegIFN + RBV 48 semanas	14.69	14 677	–
	Terapêutica prévia VHC-G3 PegIFN + RBV + SOF 12 semanas	15.61	57 454	39 387
	Terapêutica prévia VHC-G3 RBV + SOF 24 semanas	15.39	107 244	108 258
	Terapêutica prévia VHC-G3 PegIFN + RBV 48 semanas	14.53	15 047	–

D: TT-IP dominou RBV + SOF 24 semanas, doentes naïves VHC-G1.

Iannazzo et al. (290)	Estratégias	AVs	AVAQs	Custo (€)		RCUI
	Estratégia 1)	20.06	18.91	28,773	4) vs 2)	D
	Estratégia 2)	20.20	19.28	29,861	3) vs 1)	D
	Estratégia 3)	20.09	19.14	25,154	4) vs 3)	3035
	Estratégia 4)	20.20	19.42	26,021	2) vs 1)	2936

D: estratégia 4) dominou estratégia 2); estratégia 3) dominou estratégia 1).

Younossi et al. (291)	Estratégias		AVs	AVAQs	Custo Total (\$)	RCUI
	Doentes naïves	LDV/SOF	19.23/ 19.39/ 18.44	16.02/ 16.23/ 15.01	90 127/ 84 097/ 119 563	-/-/-
		SOF + PR 12 semanas	18.92/ 19.24/ 17.40	15.53/ 15.88/ 13.81	119 846/ 112 871/ 153 899	D/ D/ D
	Todos os doentes/ Sem cirrose/ Com cirrose	SMV 12 semanas + PR 24 semanas	18.53/ 18.96/ 16.42	15.07/ 15.53/ 12.81	128 793/ 119 009/ 176 561	D/ D/ D
		SOF + SMV 12/24 semanas	19.26/ 19.40/ 18.60	16.03/ 16.21/ 15.17	191 631/ 165 812/ 317 685	CU/ D/ CU
		SOF + RBV 24 semanas	18.07/ 18.54/ 15.80	14.60/ 15.08/ 12.24	229 200/ 219 730/ 275 434	D/ D/ D
		BOC + PR (RGT)	18.12/ 18.52/ 16.19	14.55/ 14.96/ 12.56	127 759/ 120 796/ 161 753	D/ D/ D
		Sem tratamento	16.48/ 17.13/ 13.33	12.66/ 13.25/ 9.76	141 856/ 133 969/ 180 366	D/ D/ D
	Doentes sujeitos a terapêutica prévia (PR)	LDV/SOF	19.23	16.01	122 066	-
		SOF + PR 12 semanas	18.69	15.24	130 804	D
		SMV 12 semanas + PR	18.22	14.68	160 679	D
		SOF + SMV 12/24 semanas	19.26	16.03	185 675	CU
		SOF + RBV 24 semanas	18.60	15.21	206 203	D
		BOC + PR (RGT)	17.86	14.25	147 801	D
		Sem tratamento	16.48	12.66	141 856	D
	Doentes sujeitos a terapêutica prévia (PR + IP)	LDV/SOF	19.26	16.05	119 993	-
		SOF + PR 12 semanas	18.69	15.24	130 804	D
		SOF + RBV 24 semanas	18.60	15.21	206 203	D
		Sem tratamento	16.48	12.66	141 856	D

D: LDV/SOF dominou o regime comparador;

CU: LDV/SOF apresentou relação custo-utilidade favorável vs comparador.

Leidner et al. (310)	Estratégias		Custos Totais (\$)	Mortes por doença hepática	AVAQs
	Doente início em F0	Tratamento em F3	33,600	0.01	15.96
		Tratamento em F2	45,800	0.00	16.09
		Tratamento em F1	70,800	0.00	16.19
		Tratamento em F0	113,100	0.00	16.37
	Doente início em F1	Tratamento em F3	59,200	0.01	15.84
		Tratamento em F2	77,400	0.00	16.14
		Tratamento em F1	113,200	0.00	16.35
	Doente início em F2	Tratamento em F3	91,000	0.03	15.61
		Tratamento em F2	113,600	0.01	16.22
	Estratégias		RCEI (\$/morte evitada)	RCUI	
	Doente início em F0	Tratamento em F2 vs Tratamento em F3	2,995,000	97,900	
		Tratamento em F1 vs Tratamento em F2	D	D	
		Tratamento em F0 vs Tratamento em F2	61,326,500	242,900	
	Doente início em F2	Tratamento em F2 vs Tratamento em F3	1,864,700	59,500	
		Tratamento em F1 vs Tratamento em F2	16,957,300	174,100	
	Doente início em F2	Tratamento em F2 vs Tratamento em F3	1,211,300	37,300	

D: Tratamento em F1 foi fracamente dominado por Tratamento em F2.

Chhatwal et al. (312)		Naïves [Experiência Terapêutica]				
		AVAQs: SoC	AVAQs: regimes baseados em SOF	Custo: SoC (\$)	Custo: regimes baseados em SOF (\$)	RCUI
	VHC-G1 sem cirrose	10.605 [10.668]	11.056 [11.035]	54 052 [71 605]	68 228 [84 744]	31 452 [35 853]
	VHC-G1 com cirrose	8.279 [8.500]	9.447 [9.508]	85 170 [98 456]	96 498 [178 295]	9703 [79 238]
	VHC-G2 sem cirrose	10.669 [10.648]	11.041 [11.048]	22 736 [26 650]	78 230 [78 161]	149 463 [128 770]
	VHC-G2 com cirrose	8.378 [8.380]	9.161 [8.580]	46 336 [48 868]	95 208 [105 046]	62 428 [281 317]
	VHC-G3 sem cirrose	10.559 [10.603]	11.015 [10.917]	25 134 [27 555]	154 649 [156 443]	284 327 [410 548]
	VHC-G3 com cirrose	8.119 [8.285]	9.354 [8.624]	50 235 [50 300]	167 634 [180 083]	95 083 [382 819]
	VHC-G4 sem cirrose	10.404 [10.215]	11.065 [10.732]	41 742 [45 496]	95 798 [87 245]	81 802 [80 793]
	VHC-G4 com cirrose	7.810 [7.796]	9.204 [8.790]	69 357 [69 938]	112 553 [104 102]	30 986 [34 349]
	VHC-G1 a G4 sem cirrose	10.608 [10.657]	11.051 [11.026]	48 023 [62 699]	75 276 [88 433]	61 517 [69 707]
	VHC-G1 a G4 com cirrose	8.277 [8.463]	9.401 [9.324]	77 747 [88 662]	100 989 [168 069]	20 673 [92 302]
	Todos os doentes	10.035 [10.118]	10.646 [10.608]	55 326 [69.078]	81 593 [107 999]	43 034 [79 457]
	Resultados gerais todos os doentes: naïves + experiência terapêutica	10.067	10.631	60 686	91 886	55 378

Linás et al. (314)	Estratégias	Custos (\$)	AVAQs	RCUI
	VHC-G2 naïves sem cirrose [com cirrose]			
	Sem tratamento	169 000 [94 000]	13.9 [5.1]	- [-]
	PegIFN + RBV 24 semanas	173 000 [150 000]	15.5 [11.3]	3000 [8700]
	SOF + RBV 12 semanas	261 000 [253 000]	15.8 [14.2]	238 000 [35 500]
	VHC-G2 experiência terapêutica sem cirrose [com cirrose]			
	Sem tratamento	163 000 [85 000]	12.3 [4.1]	- [-]
	SOF + RBV 12 semanas	258 000 [230 000]	13.8 [9.3]	63 700 [D]
	SOF + RBV 16 semanas	288 000 [268 000]	13.9 [10.8]	468 000 [27 300]
	VHC-G3 naïves sem cirrose [com cirrose]			
	Sem tratamento	165 000 [95 000]	13.0 [5.1]	- [-]
	PegIFN + RBV 24 semanas	175 000 [135 000]	15.0 [8.0]	4800 [13 600]
	SOF + RBV 12 semanas	269 000 [228 000]	14.8 [8.5]	D [D]
	PegIFN + RBV + SOF 12 semanas	270 000 [256 000]	15.4 [13.3]	263 000 [22 600]
	SOF + RBV 24 semanas	350 000 [341 000]	15.7 [14.1]	266 000 [107 000]
	VHC-G3 experiência terapêutica sem cirrose			
	Sem tratamento	163 000	12.3	-
	PegIFN + RBV + SOF 12 semanas	267 000	13.6	82 000
	SOF + RBV 12 semanas	273 000	12.9	D
	SOF + RBV 16 semanas	294 000	13.2	D
	SOF + RBV 24 semanas	349 000	13.7	1 100 000
	VHC-G3 experiência terapêutica com cirrose			
	Sem tratamento	85 000	4.1	-
	SOF + RBV 12 semanas	211 000	5.8	D
	PegIFN + RBV + SOF 12 semanas	247 000	11.4	22 300
	SOF + RBV 16 semanas	256 000	9.1	D
	SOF + RBV 24 semanas	314 000	9.2	D

D: mais dispendiosa e menos eficaz do que uma estratégia concorrente ou com RCUI maior que o de uma estratégia mais eficaz.

Kuwabara et al. (316)	Estratégias	Custos (¥)	AVs	RCEI
	SMV + PegIFNα-2b + RBV	2,970,894	19.538	-
	TVR + PegIFNα-2b + RBV	3,233,931	19.303	D
	PegIFNα-2b + RBV	3,747,794	18.666	D
	Sem tratamento	2,843,023	16.928	48,993

D: SMV + PegIFNα-2b + RBV dominou o regime comparador.

Cure et al. (325)	Estratégias	RCUI	RCEI
	VHC-G1/ naïves/ elegíveis para IFN		
	SOF + PegIFNα-2a + RBV vs TVR + PegIFNα-2a + RBV	11 836	17 466
	SOF + PegIFNα-2a + RBV vs BOC + PegIFNα-2a + RBV	7292	10 911
	SOF + PegIFNα-2a + RBV vs PegIFNα-2a + RBV	14 930	21 770
	VHC-G1/ naïves/ inelegíveis para IFN		
	SOF + RBV vs Sem tratamento	49 249	78 620
	VHC-G2/ naïves/ elegíveis para IFN		
	SOF + RBV vs PegIFNα-2a + RBV	46 324	61 216
	VHC-G2/ naïves/ inelegíveis para IFN		
	SOF + RBV vs Sem tratamento	8154	11 242
	VHC-G2/ experiência terapêutica/ elegíveis para IFN		
	SOF + RBV vs PegIFNα-2a + RBV	14 185	25 384
	SOF + RBV vs Sem tratamento	10 126	14 999
	VHC-G2/ experiência terapêutica/ inelegíveis para IFN		
	SOF + RBV vs Sem tratamento	8591	11 895
	VHC-G3/ naïves/ elegíveis para IFN		
	SOF + PegIFNα-2a + RBV vs PegIFNα-2a + RBV	20 613	21 375
	VHC-G3/ naïves/ inelegíveis para IFN		
	SOF + RBV vs Sem tratamento	21 478	26 510

	VHC-G3/ experiência terapêutica/ elegíveis para IFN		
	SOF + PegIFNα-2a + RBV vs Sem tratamento	8557	10 608
	SOF + PegIFNα-2a + RBV vs PegIFNα-2a + RBV	12 246	17 027
	VHC-G3/ experiência terapêutica/ inelegíveis para IFN		
	SOF + RBV vs Sem tratamento	28 569	38 763
	VHC-G4/5/6 naïves		
	SOF + PegIFNα-2a + RBV vs PegIFNα-2a + RBV	26 797	72 297

Pfeil et al. (327)	Estratégias	RCUI
	VHC-G1/ naïves/ elegíveis para IFN	
	SOF + PegIFNα-2a + RBV vs PegIFNα-2a/2b + RBV	19,474
	SOF + PegIFNα-2a + RBV vs TVR + PegIFNα-2a + RBV	10,337
	SOF + PegIFNα-2a + RBV vs BOC + PegIFNα-2b + RBV	13,276
	VHC-G1/ naïves/ inelegíveis para IFN	
	SOF + RBV vs Sem tratamento	86,648
	VHC-G2/ naïves/ elegíveis para IFN	
	SOF + RBV vs PegIFNα-2a/2b + RBV	76,526
	VHC-G2/ naïves/ inelegíveis para IFN	
	SOF + RBV vs Sem tratamento	10,471
	VHC-G3/ naïves/ elegíveis para IFN	
	SOF + RBV vs PegIFNα-2a/2b + RBV	91,570
	SOF + PegIFNα-2a + RBV vs PegIFNα-2a/2b + RBV	38,512
	VHC-G3/ naïves/ inelegíveis para IFN	
	SOF + RBV vs Sem tratamento	34,826
	VHC-G3/ experiência terapêutica/ elegíveis para IFN	
	SOF + RBV vs PegIFNα-2a/2b + RBV	74,805

	SOF + PegIFNα-2a + RBV vs PegIFNα-2a/2b + RBV	16,235
	VHC-G3/ experiência terapêutica/ inelegíveis para IFN	
	SOF + RBV vs Sem tratamento	45,935
	VHC-G4 naïves	
	SOF + PegIFNα-2a + RBV vs PegIFNα-2a/2b + RBV	36,108

Athanasakis et al. (330)	Estratégias	Naïves [Experiência Terapêutica]	
		Custos (€)	AVAQs
	PegIFN + RBV + BOC	29,264 [35,940]	16.44 [14.98]
	PegIFN + RBV	20,541 [22,326]	15.57 [13.73]

Cure et al. (332)	Estratégias	Coorte com e sem cirrose [Coorte com cirrose]	
		RCUI	RCEI (€/AVG)
	VHC-G1/ naïves/ elegíveis para IFN		
	SOF + PegIFNα + RBV vs PegIFNα + RBV	23,392 [9,087]	35,105 [6,948]
	SOF + PegIFNα + RBV vs TVR + PegIFNα + RBV	37,334 [17,220]	58,193 [13,225]
	SOF + PegIFNα + RBV vs BOC + PegIFNα + RBV	29,030 [14,499]	45,394 [10,927]
	VHC-G1/ naïves/ inelegíveis para IFN		
	SOF + RBV vs Sem tratamento	31,393 [22,839]	51,282 [16,338]
	VHC-G1/ experiência terapêutica/ elegíveis para IFN		
	SOF + PegIFNα + RBV vs PegIFNα + RBV	21,087 [12,478]	27,997 [9,568]
	SOF + PegIFNα + RBV vs TVR + PegIFNα + RBV	58,700 [22,078]	112,742 [21,199]
	SOF + PegIFNα + RBV vs BOC + PegIFNα + RBV	30,603 [11,158]	41,418 [9,404]
	VHC-G2/ naïves/ elegíveis para IFN		
	SOF + RBV vs PegIFNα + RBV	68,500 [28,490]	95,544 [21,907]

	VHC-G2/ experiência terapêutica/ elegíveis para IFN		
	SOF + RBV vs Sem tratamento	13,995 [9,139]	18,210 [6,891]
	SOF + RBV vs PegIFNα + RBV	18,325 [13,465]	27,533 [10,886]
	VHC-G2/ naíves/ inelegíveis para IFN		
	SOF + RBV vs Sem tratamento	14,253 [5,828]	19,625 [4,268]
	VHC-G2/ experiência terapêutica/ inelegíveis para IFN		
	SOF + RBV vs Sem tratamento	13,233 [7,739]	16,708 [5,831]
	VHC-G3/ naíves/ elegíveis para IFN		
	SOF + PegIFNα + RBV vs PegIFNα + RBV	36,924 [11,968]	44,767 [8,888]
	VHC-G3/ experiência terapêutica/ elegíveis para IFN		
	SOF + PegIFNα + RBV vs Sem tratamento	14,500 [8,603]	18,235 [6,467]
	SOF + PegIFNα + RBV vs PegIFNα + RBV	19,643 [12,462]	28,050 [10,006]
	VHC-G3/ naíves/ inelegíveis para IFN		
	SOF + RBV vs Sem tratamento	14,990 [6,377]	20,532 [4,644]
	VHC-G3/ experiência terapêutica/ inelegíveis para IFN		
	SOF + RBV vs Sem tratamento	17,624 [14,650]	24,026 [10,928]
	VHC-G4/ G5/ G6 naíves		
	SOF + PegIFNα + RBV vs PegIFNα + RBV	36,444 [68,434]	102,419 [65,012]

Westerhout et al. (335)	Estratégias	Naíves [Experiência Terapêutica]		
		Custos (£)	AVAQs	RCUI
	SMV + PegIFN + RBV	36,298 [43,962]	12.776 [11.359]	- [-]
	PegIFN + RBV	25,358 [32,113]	11.651 [9.843]	9,725 [7,819]
	TVR + PegIFN + RBV	40,241 [45,515]	12.618 [11.282]	D [D]
	BOC + PegIFN + RBV	41,099 [51,258]	12.570 [11.194]	D [D]

D: SMV + PegIFNα-2b + RBV dominou o regime comparador.

		Custos (€)			
		Estratégia 1	Estratégia 2	Estratégia 3	Estratégia 4
Gissel et al. (336)	RVS, F0-F2	50.75	66.06	46.86	94.11
	RVS, F3	25.34	13.18	15.16	28.64
	RVS, F4	63.40	27.77	31.94	60.34
	F0-F2	703.42	491.51	778.50	72.15
	F3	2,881.21	1,109.77	1,268.17	185.75
	F4	1,258.16	1,082.28	1,105.84	187.26
	Cirrose descompensada	2,963.85	2,595.90	2,614.33	450.92
	CHC	1,459.78	1,307.52	1,348.52	588.77
	Transplante hepático (1º ano)	1,133.50	987.14	998.37	219.54
	Transplante hepático (>1 ano)	1,067.81	939.97	929.03	213.03
	Custos Tratamento Antiviral	21,842.68	41,842.96	117,578.96	103,641.74
	Custos Totais	35,358.93	52,679.70	127,891.69	106,868.76

Tabela 4 – Resumo dos resultados dos estudos de avaliação económica.

A representação dos números coincide com a forma escrita apresentada nos estudos em análise.

APÊNDICE G – Resumo das Características dos Modelos dos Estudos de Avaliação Económica

Estudo	Modelo	Estadios	Duração do Ciclo	Horizonte Temporal	Taxas de Atualização
<i>Dusheiko et al. (72)</i>	Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	6: RVS; Hepatite C crónica; Cirrose; Cirrose descompensada (incluindo CHC); Transplante hepático; Morte	1 ano	30 anos	5% custos
<i>Bennett et al. (73)</i>	Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	15: Remissão; RVS; Hepatite C crónica leve; Hepatite C crónica moderada; Cirrose; Asc; Asc R; HVE (1º ano); HVE (>1 ano); EH (1º ano); EH (>1 ano); CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte	5% custos e consequências

<i>Kim et al. (81)</i>	Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	7: "Cura" (RVS); Hepatite C crônica; Cirrose compensada; Cirrose descompensada; Transplante hepático; CHC; Morte	1 ano	Até à morte (30 anos)	3% custos e consequências
<i>Davis et al. (86)</i>	Modelo de Markov adaptado de <i>Bennett et al. (73)</i>	15: Remissão; RVS; Hepatite C crônica leve; Hepatite C crônica moderada; Cirrose; Asc; Asc R; HVE (1º ano); HVE (>1 ano); EH (1º ano); EH (>1 ano); CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte	3% custos e consequências
<i>Younossi et al. (88)</i>	Árvore de decisão + Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	8: "Cura" (RVS); Hepatite C crônica; Cirrose compensada; Cirrose descompensada; CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte.	1 mês	Até à morte	3% custos e consequências

Wong et al. (93)	Modelo de Markov de Bennett et al. (73)	15: Remissão; RVS; Hepatite C crónica leve; Hepatite C crónica moderada; Cirrose; Asc; Asc R; HVE (1º ano); HVE (>1 ano); EH (1º ano); EH (>1 ano); CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte	0%, 3% ou 5% custos e consequências
Wong et al. (95)	Modelo de Markov de Bennett et al. (73)	15: Remissão; RVS; Hepatite C crónica leve; Hepatite C crónica moderada; Cirrose; Asc; Asc R; HVE (1º ano); HVE (>1 ano); EH (1º ano); EH (>1 ano); CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte	3% custos e consequências

<i>Buti et al. (97)</i>	Modelo de Markov adaptado de <i>Bennett et al. (73)</i>	15: Remissão; RVS; Hepatite C crónica leve; Hepatite C crónica moderada; Cirrose; Asc; Asc R; HVE (1º ano); HVE (>1 ano); EH (1º ano); EH (>1 ano); CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte	3% custos
<i>Sennfalt et al. (98)</i>	Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	15: Remissão; RVS; Hepatite C crónica leve; Hepatite C crónica moderada; Cirrose; Asc; Asc R; HVE (1º ano); HVE (>1 ano); EH (1º ano); EH (>1 ano); CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte	3% custos e consequências

<i>Stein et al. (99)</i>	Modelo de Markov adaptado de <i>Bennett et al. (73)</i>	15: Remissão; RVS; Hepatite C crónica leve; Hepatite C crónica moderada; Cirrose; Asc; Asc R; HVE (1º ano); HVE (>1 ano); EH (1º ano); EH (>1 ano); CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte	6% custos e consequências
<i>Siebert et al. (100)</i>	Modelo de Markov adaptado de <i>Bennett et al. (73)</i>	15: Remissão; RVS; Hepatite C crónica leve; Hepatite C crónica moderada; Cirrose; Asc; Asc R; HVE (1º ano); HVE (>1 ano); EH (1º ano); EH (>1 ano); CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte (20 anos)	3% custos e consequências

<i>San Miguel et al.</i> (102)	Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	14: RVS; Hepatite C crônica leve; Hepatite C crônica moderada; Cirrose compensada; Asc; Asc R; HVE (1º ano); HVE (>1 ano); EH (1º ano); EH (>1 ano); CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte	3% custos e consequências
<i>Salomon et al.</i> (104)	Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	16: Remissão; RVS; F0; F1; F2; F3; F4; Asc; HVE (1º ano); HVE (>1 ano); EH (1º ano); EH (>1 ano); CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte (30 anos)	3% custos e consequências

<i>Ishida et al.</i> (106)	Modelo de Markov adaptado de <i>Bennett et al.</i> (73)	13: Hepatite C crônica leve ARN-VHC +; Hepatite C crônica leve ARN-VHC -; Hepatite C crônica moderada ARN-VHC +; Hepatite C crônica moderada ARN-VHC -; Cirrose compensada ARN-VHC +; Cirrose compensada ARN-VHC -; Asc; HVE (1º ano); HVE (>1 ano); EH (1ºano); EH (> 1ano); CHC; Morte	1 ano	Até à morte	3% custos e consequências
<i>Sullivan et al.</i> (109)	Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	8: RVS; Hepatite C crônica; Cirrose compensada; Cirrose descompensada; CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte (29,23 anos)	3% custos e consequências
<i>Sullivan et al.</i> (116)	Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	8: RVS; Hepatite C crônica; Cirrose compensada; Cirrose descompensada; CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte (28,75 anos)	3% custos e consequências

<i>Siebert et al. (118)</i>	Modelo de Markov adaptado de <i>Bennett et al. (73)</i>	16: Hepatite C crônica leve ARN-VHC +; Hepatite C crônica leve ARN-VHC -; Hepatite C crônica moderada ARN-VHC +; Hepatite C crônica moderada ARN-VHC -; Cirrose compensada ARN-VHC +; Cirrose compensada ARN-VHC -; Asc; Asc R; HVE (1º ano); HVE (>1 ano); EH (1º ano); EH (>1 ano); CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte (20 anos)	3% custos e consequências
<i>Malone et al. (119)</i>	Árvore de decisão	NA	NA	1 ano	NA
<i>Grieve et al. (120)</i>	Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	9: RVS; Hepatite C crônica leve; Hepatite C crônica moderada; Cirrose; Cirrose descompensada; CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte (50 anos)	3,5% custos e consequências

<i>Hornberg et al. (125)</i>	Modelo de Markov adaptado de <i>Salomon et al. (104)</i>	16: Remissão; RVS; F0; F1; F2; F3; F4; Asc; HVE (1º ano); HVE (>1 ano); EH (1º ano); EH (>1 ano); CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte	3% custos e consequências
<i>Bernfort et al. (132)</i>	Modelo de Markov adaptado de <i>Sennfalt et al. (98)</i>	15: Remissão; RVS; Hepatite C crónica leve; Hepatite C crónica moderada; Cirrose; Asc; Asc R; HVE (1º ano); HVE (>1 ano); EH (1º ano); EH (>1 ano); CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte	3% custos e consequências

<i>Lin et al. (139)</i>	Árvore de decisão + Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	13: "Cura" (Remissão/RVS); Hepatite C crônica; Cirrose compensada; Asc (1º ano); Asc (>1 ano); HVE (1º ano); HVE (>1 ano); EH (1º ano); EH (>1 ano); CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte	3% custos e consequências
<i>Yeh et al. (147)</i>	Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	12: RVS; Hepatite C crônica moderada; Cirrose compensada; Asc; HVE (1º ano); HVE (>1 ano); EH (1º ano); EH (>1 ano); CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte ou 90 anos de idade	3% custos e consequências

<i>Lidgren et al.</i> (149)	Árvore de decisão + Modelos de Markov desenvolvidos pelos autores	16: RVS; F0; F1; F2; F3; F4; Asc; Asc R; HVE (1º ano); HVE (>1 ano); EH (1º ano); EH (>1 ano); CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte	3% custos e consequências
<i>Gerken et al.</i> (153)	Modelo de Markov adaptado de <i>Annemans et al.</i> (154)	10: RVS; Hepatite C crónica leve (F1); Hepatite C crónica moderada (F2); Hepatite C crónica grave (F3); Cirrose Compensada; Cirrose Descompensada; CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte (30 anos)	3% custos e 1,5% consequências

<i>Nakamura et al.</i> (157)	Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	8: "Cura" (RVS); Hepatite C crônica; Cirrose compensada; Asc; HVE; EH; CHC; Morte	1 ano	Até à morte	3% custos e consequências
<i>Grishchenko et al.</i> (172)	Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	9: RVS; Hepatite C crônica leve; Hepatite C crônica moderada; Cirrose; Cirrose descompensada; CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte	3,5% custos e consequências
<i>Saab et al.</i> (176)	Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	8: RVS; Cirrose compensada; Cirrose descompensada; CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Reinfecção pós-transplante hepático; Morte	1 ano	Até à morte (17 anos)	3% custos

<i>Iwasaki et al. (182)</i>	Árvore de decisão + Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	8: "Cura"; Hepatite C crônica; Cirrose compensada; Cirrose descompensada; CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte	3% custos e consequências
<i>Liu et al. (188)</i>	Árvore de decisão + Modelo de Markov semelhante ao modelo publicado por <i>Salomon et al.</i> (104)	14: Remissão; Recuperação (ARN-VHC -) fibrose leve; Recuperação (ARN-VHC -) fibrose moderada; Recuperação (ARN-VHC -) fibrose grave; Sem fibrose (F0); Fibrose portal sem septos (F1); Fibrose portal com poucos septos (F2); Fibrose portal com numerosos septos (F3); Cirrose compensada (F4); Cirrose descompensada; CHC; Transplante hepático (1ºano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	12 semanas	Até à morte	3% custos e consequências

<i>Cammà et al. (196)</i>	Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	10: Hepatite C crônica; Cirrose compensada; Cirrose descompensada; CHC A; CHC B; CHC C; CHC D; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	20 anos	3% custos e consequências
<i>Gellad et al. (202)</i>	Árvore de decisão + Modelo de Markov baseado no modelo de <i>Bennett et al. (73)</i>	17: RVS, 1º ano após tratamento; RVS, anos subsequentes; Hepatite C crônica (METAVIR F0); Hepatite C crônica (METAVIR F1); Hepatite C crônica (METAVIR F2); Hepatite C crônica (METAVIR F3); Cirrose compensada; Asc; Asc R; HVE (1º ano); HVE (>1 ano); EH (1º ano); EH (>1 ano); CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte (60 anos)	3% custos e consequências

<i>Elbasha et al. (208)</i>	Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	14: RVS, F0-F3; RVS, F4; F0; F1; F2; F3; F4; Cirrose descompensada (1º ano); Cirrose descompensada (>1 ano); CHC (1º ano); CHC (>1 ano); Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 semana (fase de tratamento) e 1 ano (história natural da doença)	Até à morte	5% custos e consequências
<i>Ferrante et al. (210)</i>	Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	13: RVS, F0-F3; RVS, F4; F0; F1; F2; F3; F4; Cirrose descompensada (1º ano); Cirrose descompensada (>1 ano); CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 semana (fase de tratamento) e 1 ano (história natural da doença)	Até à morte	3% custos e consequências

<i>Cammà et al. (212)</i>	Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	11: RVS; F2; Cirrose compensada; Cirrose descompensada; CHC A; CHC B; CHC C; CHC D; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte	3% custos e consequências
<i>Hagan et al. (219)</i>	Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	16: RVS, F0; RVS, F1; RVS, F2; RVS, F3; RVS, F4; RVS, cirrose descompensada; F0; F1; F2; F3; F4; Cirrose descompensada; CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte	3% custos e consequências

<i>Blázquez-Pérez et al. (224)</i>	Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	12: RVS; Hepatite C crônica leve; Hepatite C crônica moderada; Cirrose compensada; Asc; HVE; EH; Infecção bacteriana; CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	3 meses	Até à morte	3% custos e consequências
<i>Chhatwal et al. (227)</i>	Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	13: RVS, F0-F3; RVS, F4; F0; F1; F2; F3; F4; Cirrose descompensada (1º ano); Cirrose descompensada (>1 ano); CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 semana (fase de tratamento) e 1 ano (história natural da doença)	Até à morte	3% custos e consequências

<i>Barros et al. (236)</i>	Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	8: RVS; Hepatite C crônica; Cirrose compensada; Cirrose descompensada; CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte	5% custos e consequências
<i>Turnes et al. (246)</i>	Modelo de Markov previamente publicado por <i>Kim et al. (81)</i> e <i>Sullivan et al. (116)</i>	8: RVS; Hepatite C crônica; Cirrose compensada; Cirrose descompensada; CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte	3,5% custos e consequências
<i>Cure et al. (251)</i>	Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	11: RVS, fibrose leve; RVS, fibrose moderada; RVS, cirrose compensada; Fibrose leve; Fibrose moderada; Cirrose compensada; Cirrose descompensada; CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte	3,5% custos e consequências

Younossi et al. (256)	Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	15: RVS, F0-F2; RVS, F3; RVS, F4; F0; F1; F2; F3; Cirrose compensada (F4); Cirrose descompensada; CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (2-4 anos); Transplante hepático (5-15 anos); Transplante hepático (>16 anos); Morte	1 ano	Até à morte	3% custos e consequências
Cure et al. (258)	Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	11: RVS, fibrose leve; RVS, fibrose moderada; RVS, cirrose compensada; Fibrose leve; Fibrose moderada; Cirrose compensada; Cirrose descompensada; CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte (100 anos de idade)	3,5% custos e consequências

<i>Petta et al. (260)</i>	Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	11: RVS; Hepatite C crônica (F2); Cirrose compensada; Cirrose descompensada; CHC A; CHC B; CHC C; CHC D; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte	3% custos e consequências
<i>Brogan et al. (262)</i>	Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	13: RVS, F0-F2; RVS, F3; RVS, F4; F0; F1; F2; F3; Cirrose compensada (F4); Cirrose descompensada; CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte	3% custos e consequências

<i>Hagan et al. (265)</i>	Árvore de decisão + Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	15: RVS, F0; RVS, F1; RVS, F2; RVS, F3; RVS, F4; F0; F1; F2; F3; F4; Cirrose descompensada; CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte	3% custos e consequências
<i>Cortesi et al. (266)</i>	Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	12: F0; F1; F2; F3; F4; RVS, F0-F3; RVS, F4; Cirrose descompensada; CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte	3% custos e consequências

<i>Petta et al. (273)</i>	Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	11: RVS; Hepatite C crônica; Cirrose compensada; Cirrose descompensada; CHC A; CHC B; CHC C; CHC D; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte	3% custos e consequências
<i>Vellopoulou et al. (274)</i>	Modelo de Markov adaptado de <i>Bennett et al. (73)</i>	11: RVS, doença leve; RVS, doença moderada; RVS, cirrose compensada; Hepatite C crônica leve; Hepatite C crônica moderada; Cirrose compensada; Cirrose descompensada; CHC Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte	4% custos e 1,5% consequências

Warren et al. (277)	Árvore de decisão + Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	11: RVS, fibrose leve; RVS, fibrose moderada; RVS, cirrose compensada; Hepatite C crónica leve; Hepatite C crónica moderada; Cirrose compensada; Cirrose descompensada; CHC Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte (60 anos)	5% custos e consequências
San Miguel et al. (278)	Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	14: RVS, hepatite C crónica leve; RVS, hepatite C crónica moderada; RVS, cirrose compensada; Hepatite C crónica leve; Hepatite C crónica moderada; Cirrose compensada; Asc; HVE; EH; Infecção bacteriana; CHC Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	3 meses	Até à morte	3% custos e consequências

<i>Iannazzo et al. (290)</i>	Árvore de decisão + Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	13: RVS, F0; RVS, F1; RVS, F2; F0 VHC +; F1 VHC +; F2 VHC +; F3 VHC +; F4 (Cirrose compensada) VHC +; Cirrose descompensada; CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte	3,5% custos e consequências
<i>Younossi et al. (291)</i>	Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	15: RVS, F0; RVS, F1; RVS, F2; RVS, F3; RVS, F4; F0; F1; F2; F3; F4; Cirrose descompensada; CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte	3% custos e consequências

Leidner et al. (310)	Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	<p>37:</p> <p><u>Diagnosticado</u> (5) F0 a F4;</p> <p><u>1º Tratamento</u> (5) F0 a F4;</p> <p><u>Falha do 1º Tratamento</u> (5) F0 a F4;</p> <p><u>2º Tratamento</u> (5) F0 a F4;</p> <p><u>Falha do 2º Tratamento</u> (5) F0 a F4;</p> <p><u>Recuperado</u> (5) F0 (RVS) a F4 (RVS);</p> <p>Cirrose descompensada (1º ano); Cirrose descompensada (>1 ano); CHC (1º ano); CHC (>1 ano); Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte</p>	1 ano	Até à morte	3% custos e consequências
Chhatwal et al.(312)	Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	<p>13:</p> <p>RVS, F0-F3; RVS, F4; F0; F1; F2; F3; F4; Cirrose descompensada (1º ano); Cirrose descompensada (>1 ano); CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte</p>	1 semana	Até à morte	3% custos e consequências

<i>Linás et al.</i> (314)	Simulação Monte Carlo desenvolvida pelos autores	7: RVS, sem cirrose; RVS, com cirrose (fibrose leve a moderada); RVS, cirrose descompensada; Sem cirrose; Com cirrose (fibrose leve a moderada); Cirrose descompensada; Morte	1 mês	Até à morte	3% custos e consequências
<i>Kuwabara et al.</i> (316)	Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	10: RVS, F0-F2; RVS, F3; F0-F2; F3; F4; Cirrose descompensada; CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte	3% custos e consequências
<i>Cure et al.</i> (325)	Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	11: RVS, fibrose leve; RVS, fibrose moderada; Fibrose leve; Fibrose moderada; RVS, cirrose compensada; Cirrose compensada; Cirrose descompensada; CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	3 meses (2 primeiros anos) e 1 ano (história natural da doença)	Até à morte	3,5% custos e consequências

<i>Pfeil et al. (327)</i>	Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	9: RVS, sem cirrose; RVS, cirrose compensada; Sem cirrose; Cirrose compensada; Cirrose descompensada; CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte	3% custos e consequências
<i>Athanasakis et al. (330)</i>	Modelo de Markov adaptado de <i>Elbasha et al.</i>	13: RVS, F0-F3; RVS, F4; F0; F1; F2; F3; F4; Cirrose descompensada (1º ano); Cirrose descompensada (>1 ano); CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 semana (fase de tratamento) e 1 ano (história natural da doença)	Até à morte	3% custos e consequências

<i>Cure et al. (332)</i>	Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	9: RVS, sem cirrose; RVS, cirrose compensada; Sem cirrose; Cirrose compensada; Cirrose descompensada; CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	3 meses (2 primeiros anos) e 1 ano (história natural da doença)	Até à morte (até 80 anos de idade)	3% custos e consequências
<i>Westerhout et al. (335)</i>	Modelo de Markov desenvolvido pelos autores	11: RVS, F0-F2; RVS, F3; RVS, F4; Fibrose leve (F0-F2); Fibrose moderada (F3); Cirrose compensada (F4); Cirrose descompensada; CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte	3,5% custos e consequências

<i>Gissel et al.</i> (336)	Modelo de Markov adaptado do modelo de <i>Kuwabara et al.</i> (316) e <i>Westerhout et al.</i> (335)	11: RVS, F0-F2; RVS, F3; RVS, F4; Hepatite C crónica leve (F0-F2); Hepatite C crónica moderada (F3); Cirrose compensada (F4); Cirrose descompensada; CHC; Transplante hepático (1º ano); Transplante hepático (>1 ano); Morte	1 ano	Até à morte	3% custos
----------------------------	--	--	-------	-------------	-----------

Tabela 5 – Resumo das características dos modelos dos estudos de avaliação económica.

APÊNDICE H – Probabilidades de Transição Usadas nos Modelos dos Estudos de Avaliação Económica

Estadio de Saúde		<i>Dusheiko et al. (72)</i>	<i>Bennett et al. (73) Davis et al. (86) Wong et al. (93) Wong et al. (95) Buti et al. (97)</i>	<i>Kim et al. (81)</i>		
De	Para					
Infeção Crónica (Leve)*	Remissão Espontânea	NA	0.002*	NA		
Infeção Crónica Leve	Infeção Crónica Moderada	NA	0.041	NA		
Infeção Crónica (Moderada)*	Cirrose Compensada	Probabilidade de transição baixa: 0.0105 Probabilidade de transição alta: 0.0221	0.073*	Doença indolente	Doença agressiva	Global
				0.010	0.100	0.055
Infeção Crónica (Leve ou Moderada)*	Cirrose Descompensada	NA	NA*	NA		
Infeção Crónica (Leve ou Moderada)*	CHC	NA	0.001* (infeção crónica moderada → CHC)	NA		
Cirrose Compensada	Cirrose Descompensada	0.05		0.040		
			Asc 0.025			
			HVE 0.011			
			EH 0.004			
Cirrose Compensada	CHC	0.05 (cirrose descompensada incluíu CHC)	0.015	NA		
Cirrose Compensada	Morte	–	–	–		
Cirrose Descompensada	CHC	– (cirrose descompensada incluíu CHC)	NA	0.030		
Cirrose Descompensada	Transplante Hepático	–	0.031	–		

CHC	Transplante Hepático	– (cirrose descompensada incluiu CHC)	NA	NA
Cirrose Descompensada	Cirrose Descompensada	–	Asc → Asc R 0.067	–
Cirrose Descompensada	Morte	Menor incidência de morte: 0.05 Maior incidência de morte: 0.13	Asc 0.110	0.100
			Asc R 0.330	
			HVE (1ºano) 0.400	
			HVE (>1ano) 0.130	
			EH (1ºano) 0.680	
			EH (>1ano) 0.400	
CHC	Morte	Menor incidência de morte: 0.05 Maior incidência de morte: 0.13 (cirrose descompensada incluiu CHC)	0.860	0.800
Transplante Hepático (TH)	Transplante Hepático (TH)	–	TH (1ºano) → TH (>1ano) 0.790	–
Transplante Hepático	Morte	–	1º ano 0.210 > 1 ano 0.057	0.069
Probabilidade anual de retransplantação		NA	0.050	NA

Estadio de Saúde		<i>Younossi et al. (88)</i>	<i>Sennfalt et al. (98)</i>	<i>Stein et al. (99)</i>	<i>Siebert et al. (100)</i>	<i>San Miguel et al. (102)</i>
De	Para					
Infeção Crónica (Leve)*	Remissão Espontânea	NA	0.002*	0.002*	0.002*	NA*
Infeção Crónica Leve	Infeção Crónica Moderada	NA	0.041	0.041	0.041	0.041
Infeção Crónica (Moderada)*	Cirrose Compensada	0.073	0.073*	0.073*	0.073*	0.073*
Infeção Crónica (Leve ou Moderada)*	Cirrose Descompensada	NA	NA*	NA*	NA*	NA*
Infeção Crónica (Leve ou Moderada)*	CHC	NA	0.001* (infeção crónica moderada → CHC)	0.001* (infeção crónica moderada → CHC)	0.001* (infeção crónica moderada → CHC)	NA*
Cirrose Compensada	Cirrose Descompensada	0.039				
			Asc 0.025	Asc 0.025	Asc 0.025	Asc 0.025
			HVE 0.011	HVE 0.011	HVE 0.011	HVE 0.011
			EH 0.004	EH 0.004	EH 0.004	EH 0.004
Cirrose Compensada	CHC	0.014	0.015	0.010 - 0.030	0.015	0.015
Cirrose Compensada	Morte	-	-	-	-	-
Cirrose Descompensada	CHC	0.014	NA	NA	NA	-
Cirrose Descompensada	Transplante Hepático	0.031	0.031	0.025	0.022	0.031
CHC	Transplante Hepático	NA	NA	NA	NA	NA
Cirrose Descompensada	Cirrose Descompensada	-	Asc → Asc 0.792	Asc → Asc R 0.067	Asc → Asc R 0.067	Asc → Asc R 0.067
			Asc → Asc R 0.067			

Apêndices

			Asc R → Asc R 0.639			
			HVE (1º ano) → HVE 0.569			
			HVE (>1ano) → HVE 0.839			
			EH (1º ano) → EH 0.289			
			EH (>1ano) → EH 0.569			
Cirrose Descompensada	Morte	0.129	Asc 0.110	Asc 0.110	Asc 0.110	Asc 0.110
			Asc R 0.330	Asc R 0.330	Asc R 0.330	Asc R 0.330
			HVE (1ºano) 0.400	HVE (1ºano) 0.400	HVE (1ºano) 0.400	HVE (1ºano) 0.400
			HVE (>1ano) 0.130	HVE (>1ano) 0.130	HVE (>1ano) 0.130	HVE (>1ano) 0.130
			EH (1ºano) 0.680	EH (1ºano) 0.680	EH (1ºano) 0.680	EH (1ºano) 0.680
			EH (>1ano) 0.400	EH (>1ano) 0.400	EH (>1ano) 0.400	EH (>1ano) 0.400
CHC	Morte	0.427	0.860	0.860	0.860	0.860
Transplante Hepático (TH)	Transplante Hepático (TH)	–	TH (1ºano) → TH (>1ano) 0.790 TH (>1ano) → TH (>1ano) 0.943	TH (1ºano) → TH (>1ano) 0.790	TH (1ºano) → TH (>1ano) 0.790	–
Transplante Hepático	Morte	1ºano 0.210 > 1 ano 0.057	1º ano 0.210 > 1 ano 0.057	1º ano 0.210 > 1 ano 0.057	1º ano 0.210 > 1 ano 0.057	1º ano 0.210 > 1 ano 0.057
Probabilidade anual de retransplantação		NA	0.020	0.050	0.050	NA

Estadio de Saúde		Salomon et al. (104)			Ishida et al. (106)	Sullivan et al. (109) Sullivan et al. (116)	Siebert et al. (118)	Grieve et al. (120)
De	Para							
Infeção Crónica (Leve)*	Remissão Espontânea	0.012*			0.002*	NA	0.002*	NA*
Infeção Crónica Leve	Infeção Crónica Moderada	Idade (anos)	Homens	Mulheres	0.041 (sem RVS) 0.0002 (com RVS)	NA	0.041	0.025
		40 - 49	0.054	0.028				
Infeção Crónica (Moderada)*	Cirrose Compensada	50 - 59	0.125	0.065	0.073*	0.073	0.073*	0.037*
		60 - 69	0.221	0.114				
		70 - 79	0.301	0.154				
		≥ 80	0.301	0.210				
Infeção Crónica (Leve ou Moderada)*	Cirrose Descompensada	NA*			NA*	NA	NA*	NA*
Infeção Crónica (Leve ou Moderada)*	CHC	NA*			0.030* (infeção crónica moderada → CHC)	NA	0.001* (infeção crónica moderada → CHC)	NA*
Cirrose Compensada	Cirrose Descompensada	0.040 (taxa global)				0.039		0.039
		Asc 0.025			Asc 0.025		Asc 0.025	
		HVE 0.011			HVE 0.011		HVE 0.011	
		EH 0.004			EH 0.004		EH 0.004	
Cirrose Compensada	CHC	0.021			0.079	0.014	0.015	0.014
Cirrose Compensada	Morte	-			-	-	-	-
Cirrose Descompensada	CHC	-			0.079	0.014	NA	0.014
Cirrose Descompensada	Transplante Hepático	0.031			NA	0.031	0.022	-

CHC	Transplante Hepático	NA	NA	NA	–	–
Cirrose Descompensada	Cirrose Descompensada	–	–	–	Asc → Asc R 0.067	–
Cirrose Descompensada	Morte	0.306		0.129	Asc 0.110	0.130
			Asc 0.110		Asc R 0.330	
			HVE (1ºano) 0.400		HVE (1ºano) 0.400	
			HVE (>1ano) 0.130		HVE (>1ano) 0.130	
			EH (1ºano) 0.680		EH (1ºano) 0.680	
			EH (>1ano) 0.400		EH (>1ano) 0.400	
CHC	Morte	0.433	0.300	0.427	0.860	0.430
Transplante Hepático (TH)	Transplante Hepático (TH)	–	NA	–	TH (1ºano) → TH (>1ano) 0.790	–
Transplante Hepático	Morte	–	NA	1º ano 0.210 > 1 ano 0.057	1º ano 0.210 > 1 ano 0.057	–
Probabilidade anual de retransplantação		NA	NA	NA	0.050	NA

Estadio de Saúde		Hornberg et al. (125)	Bernfort et al. (132)	Lin et al. (139)	Yeh et al. (147)		Lidgren et al. (149)		Gerkens et al. (153)
De	Para								
Infeção Crónica (Leve)*	Remissão Espontânea	0.012	0.002*	0.002	NA		NA		NA*
Infeção Crónica Leve	Infeção Crónica Moderada	–	0.041	NA	NA		Homens	Mulheres	F1 - F2 0.066
							0.154	0.111	F2 - F3 0.066
							(F0-F3)		F3 - F4 0.066
							–		
Infeção Crónica (Moderada)*	Cirrose Compensada		0.073*	0.073	40 anos de idade	0.054*			
					50 anos de idade	0.125*			
					60 anos de idade	0.221*			
					≥ 70 anos de idade	0.301*			
Infeção Crónica (Leve ou Moderada)*	Cirrose Descompensada	NA	NA*	NA	NA*		NA		NA*
Infeção Crónica (Leve ou Moderada)*	CHC	NA	0.001* (infeção crónica moderada → CHC)	0.001	NA*		NA		NA*
Cirrose Compensada	Cirrose Descompensada	0.040					0.039		0.039
			Asc 0.025	Asc 0.025	Asc 0.025				
			HVE 0.011	HVE 0.011	HVE 0.011				
			EH 0.004	EH 0.004	EH 0.004				
Cirrose Compensada	CHC	0.021	0.015	0.015	0.021		0.014		0.014
Cirrose Compensada	Morte	–	–	–	–		–		–
Cirrose Descompensada	CHC	0.021	NA	NA	0.014		0.014		0.014

Apêndices

Cirrose Des-compensada	Transplante Hepático	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031	0.031
CHC	Transplante Hepático	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Cirrose Des-compensada	Cirrose Des-compensada	–	Asc → Asc R 0.067	–	–	–	–
Cirrose Des-compensada	Morte	0.218	Asc 0.110	Asc (1ºano) 0.110		0.129	0.129
			Asc R 0.330	Asc (>1ano) 0.330	Asc 0.110		
			HVE (1ºano) 0.400	HVE (1ºano) 0.400	HVE (1ºano) 0.400		
			HVE (>1ano) 0.130	HVE (>1ano) 0.130	HVE (>1ano) 0.130		
			EH (1ºano) 0.680	EH (1ºano) 0.680	EH (1ºano) 0.680		
			EH (>1ano) 0.400	EH (>1ano) 0.400	EH (>1ano) 0.400		
CHC	Morte	1º ano 0.780 > 1 ano 0.300	0.600	0.860	0.433	0.427	0.427
Transplante Hepático (TH)	Transplante Hepático (TH)	–	–	–	–	–	–
Transplante Hepático	Morte	1º ano 0.137 > 1 ano 0.052	1º ano 0.210 > 1 ano 0.057	1º ano 0.100 > 1 ano 0.057	1º ano 0.140 > 1 ano 0.050	1ºano 0.210 > 1 ano 0.057	1ºano 0.210 > 1 ano 0.057
Probabilidade anual de retransplantação		NA	0.020	NA	NA	NA	NA

Estadio de Saúde		Nakamura et al. (157)	Grishchenko et al. (172)			Saab et al. (176)	Iwasaki et al. (182)	Liu et al. (188)		
De	Para									
Infeção Crónica (Leve)*	Remissão Espontânea	NA	NA*			NA	NA	0.012* (F0 → Remissão)		
Infeção Crónica Leve	Infeção Crónica Moderada	NA	Idade (anos)	G1	G não-1	NA	NA	Idade (anos)	Homens	Mulheres
			30	0.015	0.022					
			40	0.023	0.033					
			50	0.035	0.049					
Infeção Crónica (Moderada)*	Cirrose Compensada	0.065	Idade (anos)	G1	G não-1	NA	0.073	50 - 59	0.120	0.060
			30	0.021*	0.030*			60 - 69	0.200	0.110
			40	0.032*	0.046*			70 - 79	0.260	0.140
			50	0.048*	0.069*			≥ 80	0.260	0.200
Infeção Crónica (Leve ou Moderada)*	Cirrose Des-compensada	NA	NA*			NA	NA	NA*		
Infeção Crónica (Leve ou Moderada)*	CHC	0.016	NA*			NA	NA	NA*		
Cirrose Compensada	Cirrose Des-compensada	0.085	-			0.031 (sem RVS) 0.001 (com RVS)	0.039	0.040		
Cirrose Compensada	CHC	0.083	-			0.027 (sem RVS) 0.008 (com RVS)	0.014	0.020		
Cirrose Compensada	Morte	-	-			0.021 (sem RVS) 0.008 (com RVS)	-	-		
Cirrose Des-compensada	CHC	0.083	-			0.070	0.014	0.020		
Cirrose Des-compensada	Transplante Hepático	NA	-			-	0.031	0.050		
CHC	Transplante Hepático	NA	-			-	NA	0.150		

Cirrose Des-compensada	Cirrose Des-compensada	–	–	–	–	–
Cirrose Des-compensada	Morte	0.129	–	0.138	0.129	0.260
CHC	Morte	0.200	–	–	0.427	1º ano 0.720 > 1 ano 0.250
Transplante Hepático (TH)	Transplante Hepático (TH)	NA	–	–	–	–
Transplante Hepático	Morte	NA	–	–	1ºano 0.210 > 1 ano 0.057	1ºano 0.140 > 1 ano 0.050
Probabilidade anual de retransplantação		NA	NA	NA	NA	NA

Estadio de Saúde		<i>Cammà et al. (196)</i>	<i>Gellad et al. (202)</i>	<i>Elbasha et al. (208)</i>	<i>Ferrante et al. (210)</i>	<i>Cammà et al. (212)</i>
De	Para					
Infeção Crónica (Leve)*	Remissão Espontânea	NA	NA*	NA	NA*	NA
Infeção Crónica Leve	Infeção Crónica Moderada	NA	F0 - F1 0.120 F1 - F2 0.085 F2 - F3 0.120	F0 - F1 0.117 F1 - F2 0.085 F2 - F3 0.120	F0 - F1 0.117 F1 - F2 0.085 F2 - F3 0.120	NA
Infeção Crónica (Moderada)*	Cirrose Compensada	0.014	F3 - F4 0.120	F3 - F4 0.116	F3 - F4 0.116	0.014
Infeção Crónica (Leve ou Moderada)*	Cirrose Descompensada	NA	NA*	NA	NA*	NA
Infeção Crónica (Leve ou Moderada)*	CHC	NA	NA*	NA	NA*	NA
Cirrose Compensada	Cirrose Descompensada	0.070	Asc 0.028 HVE 0.003 EH 0.001	0.029 (sem RVS) 0.008 (com RVS)	0.029 (sem RVS) 0.008 (com RVS)	0.070
Cirrose Compensada	CHC	0.022 (Cirrose compensada → CHC A)	F3 → CHC 0.001; F4 → CHC 0.037	0.028 (sem RVS) 0.005 (com RVS)	0.028 (sem RVS) 0.005 (com RVS)	0.022 (Cirrose compensada → CHC A)
Cirrose Compensada	Morte	0.017	–	–	–	0.017
Cirrose Descompensada	CHC	0.022 (Cirrose descompensada → CHC B; CHC C; CHC D)	NA	0.068	0.068	0.022 (Cirrose descompensada → CHC B; CHC C; CHC D)
Cirrose Descompensada	Transplante Hepático	0.0003	0.031	0.023	0.023	0.0003
CHC	Transplante Hepático	0.0003 (CHC A; CHC B → Transplante hepático)	0.020	0.040	0.040	0.0003 (CHC A; CHC B → Transplante hepático)
Cirrose Descompensada	Cirrose Descompensada	–	Asc → Asc R 0.67	–	–	–

Cirrose Descompensada	Morte	0.075	Asc 0.110	1º ano 0.182 > 1 ano 0.112	1º ano 0.142 > 1 ano 0.112	0.075
			Asc R 0.310			
			HVE (1ºano) 0.390			
			HVE (>1ano) 0.140			
			EH (1ºano) 0.640			
			EH (>1ano) 0.290			
CHC	Morte	BCLC A: 0.210 BCLC B: 0.270 BCLC C: 0.320 BCLC D: 0.330	0.660	0.427	0.427	BCLC A: 0.210 BCLC B: 0.270 BCLC C: 0.320 BCLC D: 0.330
Transplante Hepático (TH)	Transplante Hepático (TH)	-	-	-	-	-
Transplante Hepático	Morte	0.043	1º ano 0.120 > 1 ano 0.050	1º ano 0.116 > 1 ano 0.044	1º ano 0.116 > 1 ano 0.044	0.043
Probabilidade anual de retransplantação		NA	NA	NA	NA	NA

Estadio de Saúde		<i>Hagan et al. (219)</i>	<i>Blázquez-Pérez et al. (224)</i>	<i>Chhatwal et al. (227)</i>	<i>Barros et al. (236)</i>	<i>Turnes et al. (246)</i>	<i>Cure et al. (251)</i> <i>Cure et al. (258)</i>	
De	Para							
Infeção Crónica (Leve)*	Remissão Espontânea	NA	NA*	NA*	NA	NA	NA*	
Infeção Crónica Leve	Infeção Crónica Moderada	F0 - F1 0.120	0.037	F0 - F1 0.117	NA	NA	< 35 anos	0.015
		F1 - F2 0.090		F1 - F2 0.085			36-45 anos	0.023
		F2 - F3 0.120		F2 - F3 0.120			> 45 anos	0.053
Infeção Crónica (Moderada)*	Cirrose Compensada	F3 - F4 0.120	0.051*	F3 - F4 0.116	0.073	0.073	< 35 anos	0.021*
							36-45 anos	0.032*
							> 45 anos	0.048*
Infeção Crónica (Leve ou Moderada)*	Cirrose Descompensada	0.012 (F3 → Cirrose descompensada) 0.001 (RVS, F3 → Cirrose descompensada)	NA*	NA*	NA	NA	NA*	
Infeção Crónica (Leve ou Moderada)*	CHC	0.011 (F3 → CHC) 0.007 (RVS, F3 → CHC)	NA*	NA*	NA	NA	NA*	
Cirrose Compensada	Cirrose Descompensada	0.040 (sem RVS) 0.003 (com RVS)	0.040	0.029 (sem RVS) 0.008 (com RVS)	0.039	0.039	0.039	
Cirrose Compensada	CHC	0.030 (sem RVS) 0.019 (com RVS)	0.014	0.028 (sem RVS) 0.005 (com RVS)	0.014	0.014	0.014 (F3-F4 sem RVS) 0.014 (F3-F4 com RVS)	
Cirrose Compensada	Morte	–	–	–	–	–	–	
Cirrose Descompensada	CHC	0.014 (sem RVS) 0.010 (com RVS)	–	0.068	0.014	0.014	0.014	
Cirrose Descompensada	Transplante Hepático	0.031 (sem RVS) 0.022 (com RVS)	–	0.023	0.031	0.031	0.020	

Apêndices

CHC	Transplante Hepático	0.031	0.020	0.040	NA	NA	0.040
Cirrose Descompensada	Cirrose Descompensada	–	–	–	–	–	–
Cirrose Descompensada	Morte	0.130	–	1º ano 0.182 > 1 ano 0.112	0.129	0.129	0.130
CHC	Morte	0.430	0.427	0.427	0.427	0.427	0.430
Transplante Hepático (TH)	Transplante Hepático (TH)	–	–	–	–	–	–
Transplante Hepático	Morte	1º ano 0.140 > 1 ano 0.030	1º ano 0.150 > 1 ano 0.030	1º ano 0.116 > 1 ano 0.044	1º ano 0.210 > 1 ano 0.057	1º ano 0.210 > 1 ano 0.057	1º ano 0.150 > 1 ano 0.057
Probabilidade anual de retransplantação		NA	NA	NA	NA	NA	NA

Estadio de Saúde		<i>Younossi et al. (256)</i>	<i>Petta et al. (260)</i>	<i>Brogan et al. (262)</i>			<i>Hagan et al. (265)</i>
De	Para						
Infeção Crónica (Leve)*	Remissão Espontânea	NA*	NA	NA			NA
Infeção Crónica Leve	Infeção Crónica Moderada	F0 - F1 0.1240	NA		Homens < 50 anos [≥ 50 anos]	Mulheres < 50 anos [≥ 50 anos]	F0 - F1 0.120
		F1 - F2 0.0880					F1 - F2 0.090
		F2 - F3 0.1230		F0 - F1	0.1550 [0.1938]	0.0550 [0.0688]	F2 - F3 0.120
Infeção Crónica (Moderada)*	Cirrose Compensada	F3 - F4 0.1190 (sem RVS) F3 - F4 0.0046 (com RVS)	0.014	F1 - F2	0.1058 [0.1323]	0.0510 [0.0714]	F3 - F4 0.120
				F2 - F3	0.1506 [0.1883]	0.0700 [0.0875]	
				F3 - F4	0.1577 [0.1971]	0.0480 [0.0600]	
Infeção Crónica (Leve ou Moderada)*	Cirrose Descompensada	NA*	NA	NA			0.012 (F3 → Cirrose descompensada) 0.001 (RVS, F3 → Cirrose descompensada)
Infeção Crónica (Leve ou Moderada)*	CHC	0.0080* (F3 → CHC) 0.0019* (RVS, F3 → CHC)	NA	0.001 (F3 → CHC) 0.001 (RVS, F3 → CHC)			0.011 (F3 → CHC) 0.007 (RVS, F3 → CHC)
Cirrose Compensada	Cirrose Descompensada	0.0390 (sem RVS) 0.0033 (com RVS)	0.070	0.031 (sem RVS) 0.001 (com RVS)			0.040 (sem RVS) 0.003 (com RVS)
Cirrose Compensada	CHC	0.0250 (sem RVS) 0.0060 (com RVS)	0.022 (Cirrose compensada → CHC A)	0.027 (sem RVS) 0.008 (com RVS)			0.030 (sem RVS) 0.019 (com RVS)
Cirrose Compensada	Morte	–	0.017	–			–
Cirrose Descompensada	CHC	0.0250	0.022 (Cirrose descompensada → CHC B; CHC C; CHC D)	0.014			0.014

Apêndices

Cirrose Descompensada	Transplante Hepático	0.0310	0.0003	0.031	0.031
CHC	Transplante Hepático	0.1033	0.0003 (CHC A; CHC B → Transplante hepático)	0.060	0.031
Cirrose Descompensada	Cirrose Descompensada	–	–	–	–
Cirrose Descompensada	Morte	0.1350	0.075	0.130	0.130
CHC	Morte	0.4270	BCLC A: 0.210 BCLC B: 0.270 BCLC C: 0.320 BCLC D: 0.330	0.430	0.430
Transplante Hepático (TH)	Transplante Hepático (TH)	–	–	–	–
Transplante Hepático	Morte	1º ano 0.1400 2-4 anos 0.0384 5-15 anos 0.0252 > 16 anos 0.0136	0.043	1ºano 0.210 > 1 ano 0.057	1º ano 0.140 > 1 ano 0.030
Probabilidade anual de retransplantação		NA	NA	NA	NA

Estadio de Saúde		<i>Cortesi et al. (266)</i>	<i>Petta et al. (273)</i>	<i>Vellopoulou et al. (274)</i>		<i>Warren et al. (277)</i>	<i>San Miguel et al. (278)</i>
De	Para						
Infeção Crónica (Leve)*	Remissão Espontânea	NA	NA	NA*		NA*	NA*
Infeção Crónica Leve	Infeção Crónica Moderada	F0 - F1 0.120	NA	≤ 35 anos	0.015	0.041	0.037
		F1 - F2 0.090		36-45 anos	0.023		
		F2 - F3 0.120		> 45 anos	0.035		
Infeção Crónica (Moderada)*	Cirrose Compensada	F3 - F4 0.120	0.014	≤ 35 anos	0.021*	0.073*	0.051*
				36-45 anos	0.032*		
				> 45 anos	0.048*		
Infeção Crónica (Leve ou Moderada)*	Cirrose Descompensada	NA	NA	NA*		NA*	NA*
Infeção Crónica (Leve ou Moderada)*	CHC	NA	NA	NA*		NA*	NA*
Cirrose Compensada	Cirrose Descompensada	0.040	0.070	0.039		0.039	0.040 (sem RVS) 0.010 (com RVS)
Cirrose Compensada	CHC	0.030 (sem RVS) 0.0072 (com RVS)	0.022 (Cirrose compensada → CHC A)	0.014 (sem RVS) 0.014 (com RVS)		0.015 (sem RVS) 0.006 (com RVS)	0.014 (sem RVS) 0.005 (com RVS)
Cirrose Compensada	Morte	0.030	0.017	-		-	-
Cirrose Descompensada	CHC	0.060	0.022 (Cirrose descompensada → CHC B; CHC C; CHC D)	0.014		0.015	-
Cirrose Descompensada	Transplante Hepático	0.010	0.0003	0.020		0.033	-
CHC	Transplante Hepático	0.110	0.0003 (CHC A; CHC B → Transplante hepático)	0.110		0.091	0.020

Cirrose Des-compensada	Cirrose Des-compensada	–	–	–	–	–
Cirrose Des-compensada	Morte	0.130	0.075	0.107 (doentes naïves ao tratamento) 0.105 (doentes com experiência terapêutica anterior)	0.129	–
CHC	Morte	0.580 (inclui também a mortalidade não relacionada com doença hepática)	BCLC A: 0.210 BCLC B: 0.270 BCLC C: 0.320 BCLC D: 0.330	0.355 (doentes naïves ao tratamento) 0.349 (doentes com experiência terapêutica anterior)	0.314	0.427
Transplante Hepático (TH)	Transplante Hepático (TH)	–	–	–	–	–
Transplante Hepático	Morte	1º ano 0.130 > 1 ano 0.033	0.043	1º ano 0.210 > 1 ano 0.057	1º ano 0.110 > 1 ano 0.022	1º ano 0.150 > 1 ano 0.030
Probabilidade anual de retransplantação		NA	NA	NA	NA	NA

Estadio de Saúde		<i>Iannazzo et al. (290)</i>	<i>Younossi et al. (291)</i>	<i>Leidner et al. (310)</i>	<i>Chhatwal et al. (312)</i>	<i>Linás et al. (314)</i>
De	Para					
Infeção Crónica (Leve)*	Remissão Espontânea	NA	NA	NA*	NA	NA
Infeção Crónica Leve	Infeção Crónica Moderada	F0 - F1 0.1170 F1 - F2 0.0850 F2 - F3 0.1200	F0 - F1 0.117 F1 - F2 0.085 F2 - F3 0.121	F0 - F1 0.065 F1 - F2 0.081 F2 - F3 0.128	F0 - F1 0.117 F1 - F2 0.085 F2 - F3 0.120	NA
Infeção Crónica (Moderada)*	Cirrose Compensada	F3 - F4 0.1160	F3 - F4 0.115	F3 - F4 0.214	F3 - F4 0.116	(25 anos - tempo médio para cirrose, a partir da idade da infeção)
Infeção Crónica (Leve ou Moderada)*	Cirrose Descompensada	NA	0.012 (F3 → Cirrose descompensada) 0 (RVS, F3 → Cirrose descompensada)	NA*	NA	NA
Infeção Crónica (Leve ou Moderada)*	CHC	NA	0.011 (F3 → CHC) 0.00264 (RVS, F3 → CHC)	NA*	NA	NA
Cirrose Compensada	Cirrose Descompensada	0.0670	0.039 (sem RVS) 0.00334 (com RVS)	0.046 (sem RVS) 0.004 (com RVS)	0.039 (sem RVS) 0.008 (com RVS)	(11 anos - tempo médio para o 1º evento hepático, após o desenvolvimento de cirrose)
Cirrose Compensada	CHC	0.0426	0.024 (sem RVS) 0.00576 (com RVS)	0.019 (sem RVS) 0.005 (com RVS)	0.014 (sem RVS) 0.005 (com RVS)	NA
Cirrose Compensada	Morte	–	–	–	–	–
Cirrose Descompensada	CHC	0.0426	0.014	NA	0.068	NA

Apêndices

Cirrose Descompensada	Transplante Hepático	0.0200	0.031	0.023	0.023	NA
CHC	Transplante Hepático	0.0400	NA	0.023	0.040	NA
Cirrose Descompensada	Cirrose Descompensada	-	-	-	-	-
Cirrose Descompensada	Morte	0.0247	0.129	1º ano 0.281 > 1 ano 0.281	1º ano 0.182 > 1 ano 0.112	-
CHC	Morte	0.0714	0.485	1º ano 0.707 > 1 ano 0.162	0.427	NA
Transplante Hepático (TH)	Transplante Hepático (TH)	-	-	-	-	NA
Transplante Hepático	Morte	1º ano 0.2100 > 1 ano 0.0570	1º ano 0.107 > 1 ano 0.049	1º ano 0.107 > 1 ano 0.049	1º ano 0.116 > 1 ano 0.044	NA
Probabilidade anual de retransplantação		NA	NA	NA	NA	NA

Estadio de Saúde		<i>Kuwabara et al. (316)</i>	<i>Cure et al. (325)</i>			<i>Pfeil et al. (327)</i>			<i>Athanasakis et al. (330)</i>
De	Para								
Infeção Crónica (Leve)*	Remissão Espontânea	NA*	NA*			NA			NA
Infeção Crónica Leve	Infeção Crónica Moderada	0.025 (F0-F2 → F3)	–			NA			F0 - F1 0.117 F1 - F2 0.085 F2 - F3 0.120 F3 - F4 0.116
Infeção Crónica (Moderada)*	Cirrose Compensada	0.058 (F3 → F4)*	Idade (anos)	G1	G não-1	Idade (anos)	G1	G não-1	
			30	0.006	0.009	30	0.006	0.009	
			40	0.010	0.014	40	0.010	0.014	
			50	0.016	0.025	50	0.016	0.025	
Infeção Crónica (Leve ou Moderada)*	Cirrose Descompensada	NA*	NA*			NA			NA
Infeção Crónica (Leve ou Moderada)*	CHC	0.010* (infeção crónica leve → CHC) 0.051* (infeção crónica moderada → CHC)	NA*			NA			NA
Cirrose Compensada	Cirrose Descompensada	0.054	0.039			0.039			0.029 (sem RVS) 0.008 (com RVS)
Cirrose Compensada	CHC	0.081	0.014			0.014			0.028 (sem RVS) 0.005 (com RVS)
Cirrose Compensada	Morte	–	–			–			–
Cirrose Descompensada	CHC	0.081	0.014			0.014			0.068
Cirrose Descompensada	Transplante Hepático	0.003	0.030			0.030			0.023

CHC	Transplante Hepático	0.003	0.000	0.000	0.040
Cirrose Descompensada	Cirrose Descompensada	–	–	–	–
Cirrose Descompensada	Morte	0.206	0.130	0.130	1º ano 0.182 > 1 ano 0.112
CHC	Morte	0.167	0.430	0.430	0.427
Transplante Hepático (TH)	Transplante Hepático (TH)	–	–	–	–
Transplante Hepático	Morte	1º ano 0.194 > 1 ano 0.049	1º ano 0.210 > 1 ano 0.057	1º ano 0.210 > 1 ano 0.057	1º ano 0.116 > 1 ano 0.044
Probabilidade anual de retransplantação		NA	NA	NA	NA

Estadio de Saúde		<i>Cure et al. (332)</i>			<i>Westerhout et al. (335)</i>	<i>Gissel et al. (336)</i>
De	Para					
Infeção Crónica (Leve)*	Remissão Espontânea	NA			NA*	NA*
Infeção Crónica Leve	Infeção Crónica Moderada	NA			0.037 (F0-F2 → F3)	F0/F2 - F3 0.025 F3 - F4 0.037
Infeção Crónica (Moderada)*	Cirrose Compensada	Idade (anos)	G1	G não-1	0.051* (F3 → F4)	
		30	0.006	0.009		
		40	0.010	0.014		
		50	0.016	0.025		
Infeção Crónica (Leve ou Moderada)*	Cirrose Descompensada	NA			NA*	NA*
Infeção Crónica (Leve ou Moderada)*	CHC	NA			NA*	NA*
Cirrose Compensada	Cirrose Descompensada	0.039			0.042 (sem RVS) 0.005 (com RVS)	0.039 (sem RVS) 0.000 (com RVS)
Cirrose Compensada	CHC	0.014			0.043 (sem RVS) 0.008 (com RVS)	0.014 (sem RVS) 0.005 (com RVS)
Cirrose Compensada	Morte	-			-	-
Cirrose Descompensada	CHC	0.014			0.035	0.014
Cirrose Descompensada	Transplante Hepático	0.030			0.023	0.020
CHC	Transplante Hepático	0.000			0.020	0.020

Cirrose Descompensada	Cirrose Descompensada	–	–	–
Cirrose Descompensada	Morte	0.130	0.280	0.130
CHC	Morte	0.430	0.509	0.430
Transplante Hepático (TH)	Transplante Hepático (TH)	–	–	–
Transplante Hepático	Morte	1º ano 0.210 > 1 ano 0.057	1º ano 0.145 > 1 ano 0.053	1º ano 0.150 > 1 ano 0.057
Probabilidade anual de retransplantação		NA	NA	NA

NA = não aplicável;

(-) = não reportado;

* Os estadios mais precoces de doença hepática foram definidos como “infecção crónica leve” e “infecção crónica moderada”.

Tabela 6 – Probabilidades de transição usadas nos modelos dos estudos de avaliação económica.

APÊNDICE I – Outras Probabilidades de Transição Usadas nos Modelos dos Estudos de Avaliação Económica

Estadio de Saúde		<i>Ishida et al.</i> (106)	<i>Yeh et al.</i> (147)	<i>Saab et al.</i> (176)	<i>Elbasha et al.</i> (208)	<i>Ferrante et al.</i> (210)	<i>Cammà et al.</i> (212)
De	Para						
RVS, Infecção Crónica Leve	Infecção Crónica Moderada	0.0002					
RVS, Infecção Crónica (Leve/Moderada)*	Infecção Crónica (Leve/Moderada)*						
Transplante Hepático (>1ano)	Infecção Crónica (Moderada)*		0.500*	0.150			
RVS, F3	RVS, F4						
RVS, F4	RVS, F2						
RVS, F4	RVS, F3						
RVS, F3	RVS, F2						
RVS, F3	Cirrose Descompensada						
RVS, F3	CHC						–
RVS, Cirrose Compensada/F4	Cirrose Descompensada			0.001	0.008	0.008	
RVS, Cirrose Compensada/F4	Cirrose Compensada/F4						
RVS, Cirrose Compensada/F4	CHC			0.008	0.005	0.005	–
RVS, Cirrose Descompensada	Cirrose Descompensada						
RVS, Cirrose Descompensada	RVS, F2						
RVS, Cirrose Descompensada	RVS, F3						
RVS, Cirrose Descompensada	CHC						
RVS, Cirrose Descompensada	Transplante Hepático						

Estadio de Saúde		Hagan et al. (219)	Chhatwal et al. (227) Chhatwal et al. (312)	Cure et al. (251) Cure et al. (258)	Younossi et al. (256)	Petta et al. (260) Petta et al. (273)
De	Para					
RVS, Infecção Crônica Leve	Infecção Crônica Moderada					
RVS, Infecção Crônica (Leve/Moderada)*	Infecção Crônica (Leve/Moderada)*					
Transplante Hepático (>1ano)	Infecção Crônica (Moderada)*					
RVS, F3	RVS, F4				0.0046	
RVS, F4	RVS, F2	–				
RVS, F4	RVS, F3	–				
RVS, F3	RVS, F2	–				
RVS, F3	Cirrose Descompensada	0.001				
RVS, F3	CHC	0.007			0.0019	
RVS, Cirrose Compensada/F4	Cirrose Descompensada	0.003	0.008		0.0033	
RVS, Cirrose Compensada/F4	Cirrose Compensada/F4					
RVS, Cirrose Compensada/F4	CHC	0.019	0.005	0.014	0.0060	–
RVS, Cirrose Descompensada	Cirrose Descompensada	–				
RVS, Cirrose Descompensada	RVS, F2	–				
RVS, Cirrose Descompensada	RVS, F3	–				
RVS, Cirrose Descompensada	CHC	0.010				
RVS, Cirrose Descompensada	Transplante Hepático	0.022				

Estadio de Saúde		Brogan et al. (262)	Hagan et al. (265)	Cortesi et al. (266)	Vellopoulou et al. (274)	Warren et al. (277)	San Miguel et al. (278)
De	Para						
RVS, Infecção Crónica Leve	Infecção Crónica Moderada						
RVS, Infecção Crónica (Leve/Moderada)*	Infecção Crónica (Leve/Moderada)*						
Transplante Hepático (>1ano)	Infecção Crónica (Moderada)*						
RVS, F3	RVS, F4						
RVS, F4	RVS, F2		–				
RVS, F4	RVS, F3		–				
RVS, F3	RVS, F2		–				
RVS, F3	Cirrose Descompensada		0.001				
RVS, F3	CHC	0.001	0.007				
RVS, Cirrose Compensada/F4	Cirrose Descompensada	0.001	0.003				0.010
RVS, Cirrose Compensada/F4	Cirrose Compensada/F4						
RVS, Cirrose Compensada/F4	CHC	0.008	0.019	0.0072	0.014	0.006	0.005
RVS, Cirrose Descompensada	Cirrose Descompensada						
RVS, Cirrose Descompensada	RVS, F2						
RVS, Cirrose Descompensada	RVS, F3						
RVS, Cirrose Descompensada	CHC						
RVS, Cirrose Descompensada	Transplante Hepático						

Estadio de Saúde		Younossi et al. (291)	Leidner et al. (310)	Cure et al. (325) Cure et al.(332)	Athanasakis et al. (330)	Westerhout et al. (335)	Gissel et al. (336)
De	Para						
RVS, Infecção Crónica Leve	Infecção Crónica Moderada						
RVS, Infecção Crónica (Leve/Moderada)*	Infecção Crónica (Leve/Moderada)*			0.000* 0.000			
Transplante Hepático (>1ano)	Infecção Crónica (Moderada)*						
RVS, F3	RVS, F4						
RVS, F4	RVS, F2						
RVS, F4	RVS, F3	0.076					
RVS, F3	RVS, F2	0.267					
RVS, F3	Cirrose Descompensada	0					
RVS, F3	CHC	0.00264					
RVS, Cirrose Compensada/F4	Cirrose Descompensada	0.00334	0.004		0.008	0.005	0.000
RVS, Cirrose Compensada/F4	Cirrose Compensada/F4			0.000			
RVS, Cirrose Compensada/F4	CHC	0.00576	0.005		0.005	0.008	0.005
RVS, Cirrose Descompensada	Cirrose Descompensada						
RVS, Cirrose Descompensada	RVS, F2						
RVS, Cirrose Descompensada	RVS, F3						
RVS, Cirrose Descompensada	CHC						
RVS, Cirrose Descompensada	Transplante Hepático						

Tabela 7 – Outras probabilidades de transição usadas nos modelos dos estudos de avaliação económica.

Esta tabela apresenta outras probabilidades de transição consideradas nos modelos dos estudos de avaliação económica analisados.

Com exceção da transição "Transplante Hepático (> 1 ano) - Infecção Crónica (Moderada)*", todas as transições consideradas são relativas à progressão ou regressão de doentes que atingiram RVS.

APÊNDICE J – Valores de Utilidade Usados nos Modelos dos Estudos de Avaliação Económica

Estadio de Saúde	<i>Dusheiko et al. (72) (a)</i>	<i>Bennett et al. (73) (b)</i> <i>Davis et al. (86) (b)</i>	<i>Kim et al. (81) (b)</i>	<i>Younossi et al. (88) (c)</i>	<i>Wong et al. (93) (b)</i> <i>Wong et al. (95) (b)</i> <i>Stein et al. (99) (b)</i>	<i>Buti et al. (97) (b)</i>	<i>Senfält et al. (98) (b)</i>	<i>Siebert et al. (100) (c)</i>	<i>San Miguel et al. (102) (b)</i>
Remissão/RVS	0.90	–	–	–	–	1.00	1.00	–	0.89
Infeção Crónica (Leve)*	0.80	0.82*	0.95	0.82	0.98*	0.82*	0.82*	0.95*	0.73*
Infeção Crónica (Moderada)*		0.78*			0.92*	0.78*	0.78*	0.92*	0.69*
Cirrose Compensada	0.50	0.70	0.80	0.78	0.82	0.70	0.70	0.89	0.62
Cirrose Descompensada	–	Asc 0.35	0.50	0.65	Asc 0.75 Asc R 0.52	Asc 0.35	Asc e Asc R 0.35	0.81	Asc 0.31
		HVE 0.28			HVE 0.55	HVE 0.28	HVE (1º ano) e HVE (>1ano) 0.28		HVE 0.25
		EH 0.30			EH 0.53	EH 0.30	EH (1º ano) e EH (>1ano) 0.30		EH 0.27
CHC	–	0.10	0.25	0.25	0.55	0.10	0.10	0.81	0.09
Transplante Hepático	–	1º ano 0.50 > 1 ano 0.70	0.80	1º ano 0.50 > 1 ano 0.70	–	1º ano 0.50 > 1 ano 0.70	1º ano 0.50 > 1 ano 0.70	0.86	1º ano 0.45 > 1 ano 0.62
Multiplicador de utilidade ARN-VHC positivo	–	–	–	–	0.95	–	–	0.98	–
IFN em monoterapia	–	0.93 (<i>short-term</i>)	–	–	–	–	0.93 (multiplicador de utilidade)	NA	–

IFN + RBV	NA	NA	NA	–	–	–	0.86 (multiplicador de utilidade)	0.95 (multiplicador de utilidade)	–
PegIFN + RBV	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.90 (multiplicador de utilidade)	NA
PegIFN + RBV + BC	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
PegIFN + RBV + TVR	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
PegIFN + RBV + SOF	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
PegIFN + RBV + SMV	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
All oral	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Estadio de Saúde	<i>Salomon et al. (104) (b)</i>	<i>Ishida et al. (106) (b)</i>	<i>Sullivan et al. (109) (c)</i> <i>Sullivan et al. (116) (c)</i>	<i>Siebert et al. (118) (c)</i>	<i>Grieve et al. (120) (c)</i>	<i>Hornberg et al. (125) (c)</i>	<i>Bernfort et al. (132) (c)</i>	<i>Lin et al. (139) (c)</i>
Remissão/RVS	–	0.92 (doença leve) 0.84 (doença moderada) 0.65 (cirrose compensada)	–	–	0.82	0.86	0.98	1.00
Infeção Crónica (Leve)*	0.98*	0.87*	0.82	0.95*	0.77*	0.79 (F0-F3)	0.95*	0.92
Infeção Crónica (Moderada)*	0.92*	0.80*		0.92*	0.66*		0.92*	
Cirrose Compensada	0.82	0.65	0.78	0.89	0.55	0.80	0.89	0.89
Cirrose Descompensada	Asc 0.65	Asc 0.52	0.65	0.81	0.45	0.60	0.81	Asc 0.81
	HVE 0.55	HVE 0.33						HVE 0.81
	EH 0.53	EH 0.40						EH 0.81

Apêndices

CHC	0.55	0.38	0.25	–	0.45	0.72	0.81	0.81
Transplante Hepático	0.86	NA	1º ano 0.50 > 1 ano 0.70	0.86	0.45	1º ano 0.73 > 1 ano 0.70	1º ano 0.80 > 1 ano 0.86	1º ano 0.86 > 1 ano 0.86
Multiplicador de utilidade ARN-VHC positivo	–	–	–	0.98	–	–	–	–
IFN em monoterapia	redução 2% (<i>short-term</i>)	0.97 (<i>short-term</i>)	NA	0.96 (multiplica- dor de utili- dade)	NA	NA	NA	NA
IFN + RBV	redução 2% (<i>short-term</i>)	0.94 (<i>short-term</i>)	–	0.90 (multiplica- dor de utili- dade)	0.66	NA	0.95 (multiplica- dor de utili- dade)	0.95 (<i>short-term</i>)
PegIFN + RBV	redução 2% (<i>short-term</i>)	NA	–	NA	0.66	–	0.90 (multiplica- dor de utili- dade)	0.90 (<i>short-term</i>)
PegIFN + RBV + BC	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
PegIFN + RBV + TVR	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
PegIFN + RBV + SOF	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
PegIFN + RBV + SMV	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
All oral	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Estadio de Saúde	Yeh et al. (147) (c)	Lidgren et al. (149) (b)(c)	Gerkens et al. (153) (c)	Nakamura et al. (157) (c)	Grishchenko et al. (172) (c)	Saab et al. (176) (-)	Iwasaki et al. (182) (c)
Remissão/RVS	0.86	–	1	0.82	após tratamento doença leve: 0.82 após tratamento doença moderada: 0.71 após tratamento cirrose: 0.60	–	–
Infeção Crónica (Leve)*	NA*	0.87	0.95*	0.72	0.77*	NA	0.90
Infeção Crónica (Moderada)*	0.79*		0.92*		0.66*		
Cirrose Compensada	0.80	0.78	0.89	0.55	0.55	0.76	0.80
Cirrose Descompensada	Asc 0.60	0.65	0.81	0.45	0.45	0.69	0.60
	HVE 0.60						
	EH 0.60						
CHC	0.72	0.25	0.81	0.45	0.45	0.67	0.72
Transplante Hepático	0.73	1º ano 0.50 > 1 ano 0.70	1º ano 0.86 > 1 ano 0.86	NA	–	0.77	0.73
Multiplicador de utilidade ARN-VHC positivo	–	–	–	–	–	–	–
IFN em monoterapia	NA	–	NA	NA	NA	NA	–
IFN + RBV	NA	–	NA	NA	NA	NA	–
PegIFN + RBV	VHC-G1 (48 sem.) -0.2 VHC-G2/3 (24 sem.) -0.1	–	0.90 (multiplicador de utilidade)	0.66	durante o tratamento doença leve: 0.66 durante o tratamento doença moderada: 0.55 durante o tratamento cirrose: 0.44	–	–
PegIFN + RBV + BC	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Apêndices

PegIFN + RBV + TVR	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
PegIFN + RBV + SOF	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
PegIFN + RBV + SMV	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
All oral	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Estadio de Saúde	<i>Liu et al. (188) (-)</i>	<i>Cammà et al. (196) (c)</i>	<i>Gellad et al. (202) (-)</i>	<i>Elbasha et al. (208) (c)</i>	<i>Ferrante et al. (210) (c)</i>	<i>Cammà et al. (212) (c)</i>	<i>Hagan et al. (219) (-)</i>
Remissão/RVS	após tratamento doença leve: 1.000 após tratamento doença moderada: 0.933 após tratamento cirrose: 0.933	1	0.86 (RVS, 1º ano; RVS, >1ano)	0.83	1	1	RVS, F0-F2: 0.92; RVS, F3: 0.86; RVS, F4: 0.83; RVS, cirrose descompensada (regimes orais livres de IFN): 0.76
Infeção Crónica (Leve)*	0.980* (F0, F1)	0.82	0.79*	0.76 (F0-F3)	0.93*	0.820	0.85 (F0-F2) 0.79 (F3)
Infeção Crónica (Moderada)*	0.850* (F2, F3)		0.79*		0.93*		
Cirrose Compensada	0.790 (F4)	0.78	0.80	0.74	0.90	0.780	0.76
Cirrose Descompensada	0.720	0.65	Asc 0.80 e Asc R 0.60	1º ano 0.66 > 1 ano 0.66	0.80	0.650	0.69
			HVE (1º ano) e HVE (>1ano) 0.60				
			EH (1º ano) e EH (>1ano) 0.60				
CHC	0.720	0.25	0.72	1º ano 0.65 > 1 ano 0.65	0.79	0.250	0.67

Apêndices

Transplante Hepático	1º ano 0.825 > 1 ano 0.825	1º ano 0.50 > 1 ano 0.70	1º ano 0.73 > 1 ano 0.73	1º ano 0.69 > 1 ano 0.69	1º ano 0.84 > 1 ano 0.84	1º ano 0.500 > 1 ano 0.700	1º ano 0.50 > 1 ano 0.77
Multiplicador de utilidade ARN-VHC positivo	–	–	–	–	–	–	–
IFN em monoterapia	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
IFN + RBV	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-0.11
PegIFN + RBV	-0.110	–	0.90 (multiplicador de utilidade)	0.85 (multipli- cador de utili- dade) 0.83 (multipli- cador de utili- dade anemia)	0.90 (sem anemia) 0.83 (com anemia)	NA	
PegIFN + RBV + BC	-0.165	–	NA	0.85 (multipli- cador de utili- dade) 0.83 (multipli- cador de utili- dade anemia)	0.90 (sem anemia) 0.83 (com anemia)	–	-0.17
PegIFN + RBV + TVR		–	NA	NA	NA	–	
PegIFN + RBV + SOF	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
PegIFN + RBV + SMV	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
All oral	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-0.06 (F0-F4) -0.08 (Cirrose descom- pensada)

Estadio de Saúde	Blázquez-Perez et al. (224) (c)	Chhatwal et al. (227) (c)	Barros et al. (236) (-)	Turnes et al. (246) (b) (c)	Cure et al. (251) (c)	Younossi et al. (256) (-)	Cure et al. (258) (c)
Remissão/RVS	0.82	1	0.90	Até 44 anos de idade: 0.91; Até 54 anos de idade: 0.84; Até 64 anos de idade: 0.78; Até 74 anos de idade: 0.78; ≥ 75 anos de idade: 0.75	RVS, fibrose leve: 0.82; RVS, fibrose moderada: 0.72; RVS, cirrose compensada: 0.61	0.93	RVS, fibrose leve: 0.82; RVS, fibrose moderada: 0.72; RVS, cirrose compensada: 0.61
Infeção Crónica (Leve)*	0.77*	0.93*	0.82	0.82	0.77*	0.84	0.77*
Infeção Crónica (Moderada)*	0.66*	0.93*			0.66*		0.66*
Cirrose Compensada	0.55	0.90	0.78	0.78	0.55	0.82	0.55
Cirrose Descompensada	0.45	0.80	0.65	0.65	0.45	0.71	0.45
CHC	0.45	0.79	0.25	0.25	0.45	0.72	0.45
Transplante Hepático	0.45	1º ano 0.84 > 1 ano 0.84	1º ano 0.50 > 1 ano 0.70	1º ano 0.50 > 1 ano 0.70	1º ano 0.45 > 1 ano 0.67	1º ano 0.67 > 1 ano 0.73	1º ano 0.45 > 1 ano 0.67
Multiplicador de utilidade ARN-VHC positivo	-	-	-	-	-	-	-
IFN em monoterapia	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
IFN + RBV	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
PegIFN + RBV	-0	0.90 (multiplicador de utilidade) 0.83 (multiplicador de utilidade anemia)	-	-	Fibrose leve: 0.675; Fibrose moderada: 0.579; Cirrose compensada: 0.482	NA	Fibrose leve: 0.64; Fibrose moderada: 0.53; Cirrose compensada: 0.42

PegIFN + RBV + BC	-0.028 (terapêutica tripla) -0.019 (terapêutica guiada pela IL-28B)	0.90 (multiplicador de utilidade) 0.83 (multiplicador de utilidade anemia)	NA	NA	Fibrose leve: 0.682; Fibrose moderada: 0.585; Cirrose compensada: 0.487	-0.11	Fibrose leve: 0.62; Fibrose moderada: 0.51; Cirrose compensada: 0.40
PegIFN + RBV + TVR	-0.013 (terapêutica tripla) -0.008 (terapêutica guiada pela IL-28B)	NA	NA	NA	Fibrose leve: 0.682; Fibrose moderada: 0.585; Cirrose compensada: 0.487	-0.11	Fibrose leve: 0.62; Fibrose moderada: 0.51; Cirrose compensada: 0.40
PegIFN + RBV + SOF	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
PegIFN + RBV + SMV	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
All oral	NA	NA	NA	NA	NA	-0.03	NA

Estadio de Saúde	Petta et al. (260) (c)	Brogan et al. (262) (-)	Hagan et al. (265) (-)	Cortesi. (266) (c)	Petta et al. (273) (c)	Vellopoulou et al. (274) (c)	Warren et al. (277) (c)	San Miguel et al. (278) (c)
Remissão/RVS	1	0.87 (RVS, F0-F4)	RVS, F0-F2: 0.92; RVS, F3: 0.86; RVS, F4: 0.83	RVS, F0-F3: 0.912; RVS, F4: 0.912	1	RVS, doença leve: 0.86; RVS, doença moderada: 0.86; RVS, cirrose compensada: 0.86	RVS, doença leve: 0.82; RVS, doença moderada: 0.72; RVS, cirrose compensada: 0.66	RVS, hepatite C crônica leve (F0-F1): 0.82; RVS, hepatite C crônica moderada (F2-F3): 0.77; RVS, cirrose: 0.61
Infeção Crônica (Leve)*	0.820	0.81 (F0-F3)	0.85 (F0-F2) 0.79 (F3)	0.904 (F0-F3)	0.820	0.83*	0.77*	0.77*
Infeção Crônica (Moderada)*						0.75*	0.66*	0.66*
Cirrose Compensada	0.780	0.76	0.76	0.877	0.780	0.73	0.55	0.55
Cirrose Descompensada	0.650	0.69	0.69	0.848	0.650	0.50	0.45	0.45
CHC	0.250	0.67	0.67	0.867	0.250	0.65	0.45	0.45
Transplante Hepático	1º ano 0.500 > 1 ano 0.700	1º ano 0.77 > 1 ano 0.77	1º ano 0.50 > 1 ano 0.77	1º ano 0.852 > 1 ano 0.910	1º ano 0.500 > 1 ano 0.700	1º ano 0.74 > 1 ano 0.74	1º ano 0.45 > 1 ano 0.67	1º ano 0.45 > 1 ano 0.45
Multiplicador de utilidade ARN-VHC positivo	-	-	-	-	-	-	-	-
IFN em monoterapia	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
IFN + RBV	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
PegIFN + RBV	NA	Naïves: 0.86; Recaída: 0.86; Resposta parcial: 0.88; Resposta nula: 0.89	NA	-0.029	-	Naïves ao tratamento/ Com experiência terapêutica: Doença leve: 0.73/ 0.72; Doença moderada: 0.66/ 0.65; Cirrose compensada: 0.64/ 0.62	Naïves ao tratamento: 0.782; Com experiência terapêutica: 0.710	-0.049 (24 semanas) -0.098 (48 semanas)

PegIFN + RBV + BC	–	NA	NA	-0.044	–	Naïves ao tratamento/Com experiência terapêutica: Doença leve: 0.74/ 0.70; Doença moderada: 0.67/ 0.63; Cirrose compensada: 0.64/ 0.51	NA	–
PegIFN + RBV + TVR	–	Naïves: 0.87; Recaída: 0.87; Resposta parcial: 0.85; Resposta nula: 0.86	NA	-0.044	NA	Naïves ao tratamento/Com experiência terapêutica: Doença leve: 0.74/ 0.70; Doença moderada: 0.67/ 0.63; Cirrose compensada: 0.64/ 0.61	Naïves ao tratamento: 0.797; Com experiência terapêutica: 0.695	–
PegIFN + RBV + SOF	–	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-0.034
PegIFN + RBV + SMV	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
All oral	NA	NA	<u>SOF + RBV/</u> <u>SOF + SMV/</u> <u>SOF + LDV</u> F0-F2: 0.80/ 0.85/ 0.85; F3: 0.74/ 0.79/ 0.79; F4: 0.71/ 0.76/ 0.76	NA	NA	NA	NA	-0.014 RBV + SOF, 12 semanas -0.028 RBV + SOF, 24 semanas

Estadio de Saúde	<i>Iannazzo et al.</i> (290) (c)	<i>Younossi et al.</i> (291) (-)	<i>Leidner et al.</i> (310) (-)	<i>Chhatwal et al.</i> (312) (c)	<i>Linaz et al.</i> (314) (c)	<i>Cure et al.</i> (325) (c)	<i>Pfeil et al.</i> (327) (c)
Remissão/RVS	1	RVS, F0-F3: 0.840; RVS, F4: 0.799	0.88 (RVS, F0-F3) 0.73 (RVS, F4)	1	0.74-0.90	0.79 (RVS, F0-F3) 0.60 (RVS, F4)	0.79
Infeção Crónica (Leve)*	0.82	0.790 (F0-F3)	0.98*	0.93 (F0-F3)	0.89	0.74*	0.74
Infeção Crónica (Moderada)*			0.98*				
Cirrose Compensada	0.78	0.748	0.98	0.90	0.62	0.55	0.55
Cirrose Descompensada	0.65	0.672	0.82	0.80	0.48	0.45	0.45
CHC	0.25	0.610	0.52	0.79	NA	0.45	0.45
Transplante Hepático	1º ano 0.50 > 1 ano 0.70	1º ano 0.650 > 1 ano 0.709	0.90	1º ano 0.84 > 1 ano 0.84	NA	1º ano 0.45 > 1 ano 0.67	1º ano 0.45 > 1 ano 0.67
Multiplicador de utilidade ARN-VHC positivo	-	-	-	-	-	-	-
IFN em monoterapia	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
IFN + RBV	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
PegIFN + RBV	NA	NA	NA	0.90 (multiplicador de utilidade) 0.83 (multiplicador de utilidade anemia)	0.88 (multiplicador de utilidade) (0.16: subtraído ao valor de utilidade do estadio de saúde do doente, devido a evento de toxicidade <i>major</i>)	NR	-0.15
PegIFN + RBV + BC	-	-0.165	-	0.90 (multiplicador de utilidade) 0.83 (multiplicador de utilidade anemia)	NA	NR	-0.15

Apêndices

PegIFN + RBV + TVR	-	NA	-	0.90 (multiplicador de utilidade) 0.83 (multiplicador de utilidade anemia)	NA	NR	-0.15
PegIFN + RBV + SOF	NA	-0.146 (12 semanas)	-	0.90 (multiplicador de utilidade) 0.83 (multiplicador de utilidade anemia)	0.88 (multiplicador de utilidade) (0.16: subtraído ao valor de utilidade do estadio de saúde do doente, devido a evento de toxicidade <i>major</i>)	NR	-0.15
PegIFN + RBV + SMV	NA	-0.146 (12 semanas)	-	NA	NA	NA	NA
<i>All oral</i>	NA	LDV/SOF 8 semanas +0.045 LDV/SOF 12 semanas +0.045 LDV/SOF 24 semanas +0.044 SOF + SMV 12 semanas +0.045 SOF + SMV 24 semanas +0.044 SOF + RBV 24 semanas - 0.057	-	0.95	0.99 (multiplicador de utilidade)	NR	-0.15

Estadio de Saúde	<i>Athanasakis et al. (330) (c)</i>	<i>Westerhout et al. (335) (c)</i>
Remissão/RVS	0.83	RVS, F0/F2: 0.77 + 0.05; RVS, F3: 0.66 + 0.05; RVS, F4: 0.55 + 0.05
Infeção Crónica (Leve)*	0.76 (F0-F3)	0.77 (F0/F2)*
Infeção Crónica (Moderada)*		0.66 (F3)*
Cirroze Compensada	0.74	0.55 (F4)
Cirroze Descompensada	1º ano 0.66 > 1 ano 0.66	0.45
CHC	1º ano 0.65	0.45
Transplante Hepático	1º ano 0.69 > 1 ano 0.69	1º ano 0.45 > 1 ano 0.67
Multiplicador de utilidade ARN-VHC positivo	-	-
IFN em monoterapia	NA	NA
IFN + RBV	NA	NA
PegIFN + RBV	0.85 (multiplicador de utilidade) 0.83 (multiplicador de utilidade anemia)	- 0.1060 (naïves) - 0.1379 (experiência terapêutica)
PegIFN + RBV + BC	0.85 (multiplicador de utilidade) 0.83 (multiplicador de utilidade anemia)	-
PegIFN + RBV + TVR	NA	-
PegIFN + RBV + SOF	NA	NA
PegIFN + RBV + SMV	NA	-
<i>All oral</i>	NA	NA

(a) Os valores foram definidos pelos autores;

(b) Os valores foram obtidos a partir de classificações por um painel clínico especializado;

(c) Os valores foram obtidos a partir de classificações dos doentes;

(-) = não reportado;

NA = não aplicável;

* Os estadios mais precoces de doença hepática foram definidos como “infeção crónica leve” e “infeção crónica moderada”.

Tabela 8 – Valores de utilidade usados nos modelos dos estudos de avaliação económica.

ANEXOS

ANEXO K – Prevalência Estimada da Infecção pelo Vírus da Hepatite C

Regions	Anti-HCV prevalence	Viraemic HCV prevalence	Viraemic rate	2013 population (millions)	Anti-HCV infected (millions)	Viraemic HCV infected (millions)
Asia Pacific, High Income	1.1% (0.5%-1.7%)	0.8% (0.4%-1.2%)	74%	182	2.0 (0.9-3.0)	1.5 (0.6-2.2)
Asia, Central	5.4% (3.5%-6.8%)	2.3% (1.5%-3.0%)	43%	84	4.5 (2.9-5.7)	1.9 (1.3-2.5)
Asia, East	1.2% (0.4%-1.8%)	0.7% (0.3%-1.1%)	60%	1434	16.6 (6.3-25.3)	10.0 (3.9-15.1)
Asia, South	1.1% (0.7%-1.5%)	0.9% (0.5%-1.2%)	81%	1650	18.8 (11.3-24.5)	15.2 (8.9-19.8)
Asia, Southeast	1.0% (0.8%-1.8%)	0.7% (0.5%-1.1%)	63%	635	6.6 (5.3-11.3)	4.2 (3.4-7.2)
Australasia	1.4% (1.0%-1.5%)	1.0% (0.8%-1.1%)	75%	28	0.4 (0.3-0.4)	0.3 (0.2-0.3)
Caribbean	0.8% (0.2%-1.3%)	0.6% (0.1%-0.9%)	70%	39	0.3 (0.1-0.5)	0.2 (0.0-0.4)
Europe, Central	1.3% (1.1%-1.6%)	1.0% (0.9%-1.2%)	80%	119	1.5 (1.3-1.9)	1.2 (1.1-1.5)
Europe, Eastern	3.3% (1.6%-4.5%)	2.3% (1.1%-3.0%)	69%	207	6.8 (3.4-9.3)	4.7 (2.4-6.3)
Europe, Western	0.9% (0.7%-1.5%)	0.6% (0.5%-1.0%)	70%	425	3.7 (3.0-6.3)	2.6 (2.1-4.4)
Latin America, Andean	0.9% (0.4%-1.3%)	0.6% (0.3%-0.9%)	70%	57	0.5 (0.2-0.7)	0.4 (0.2-0.5)
Latin America, Central	1.0% (0.8%-1.4%)	0.8% (0.6%-1.1%)	75%	246	2.6 (1.9-3.5)	1.9 (1.4-2.6)
Latin America, Southern	1.2% (0.5%-2.1%)	0.9% (0.4%-1.6%)	79%	62	0.8 (0.3-1.3)	0.6 (0.2-1.0)
Latin America, Tropical	1.2% (0.9%-1.2%)	1.0% (0.7%-1.0%)	80%	207	2.5 (1.9-2.6)	2.0 (1.5-2.1)
North Africa/Middle East	3.1% (2.5%-3.9%)	2.1% (1.7%-2.6%)	66%	469	14.6 (11.9-18.2)	9.7 (7.8-12.1)
North America, High Income	1.0% (1.0%-1.9%)	0.8% (0.7%-1.4%)	76%	355	3.7 (3.4-6.7)	2.8 (2.6-5.0)
Oceania	0.1% (0.1%-0.6%)	0.1% (0.1%-0.4%)	69%	10	0.0 (0.0-0.1)	0.0 (0.0-0.0)
Sub-Saharan Africa, Central	4.2% (2.4%-9.2%)	2.6% (1.5%-5.5%)	61%	100	4.3 (2.4-9.2)	2.6 (1.5-5.5)
Sub-Saharan Africa, East	1.0% (0.6%-3.1%)	0.6% (0.4%-2.0%)	62%	385	3.9 (2.4-12.1)	2.4 (1.6-7.9)
Sub-Saharan Africa, Southern	1.3% (0.8%-2.5%)	0.9% (0.6%-1.7%)	69%	75	1.0 (0.6-1.9)	0.7 (0.4-1.3)
Sub-Saharan Africa, West	5.3% (2.9%-9.1%)	4.1% (2.3%-6.7%)	77%	367	19.3 (10.5-33.3)	14.9 (8.5-24.6)
Other	1.9% (1.0%-3.4%)	1.3% (0.7%-2.4%)	69%	27	0.5 (0.3-0.9)	0.4 (0.2-0.7)
Total	1.6% (1.3%-2.1%)	1.1% (0.9%-1.4%)	70%	7162	114.9 (91.9-148.7)	80.2 (64.4-102.9)

Figura 3 – Prevalência regional e número de indivíduos infectados pelo VHC (todas as idades).

Fonte: Retirado da referência (7).

ANEXO L – Distribuição Mundial dos Genótipos do Vírus da Hepatite C

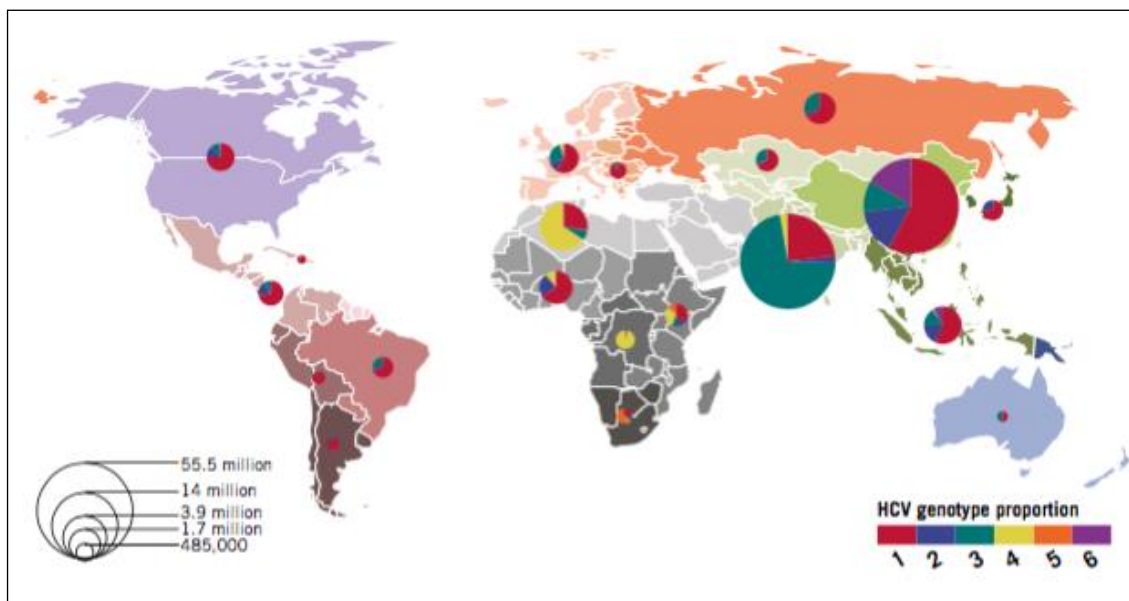


Figura 4 – Distribuição mundial dos genótipos do VHC.

Fonte: Retirado da referência (3).

ANEXO M – História Natural da Infecção pelo do Vírus da Hepatite C

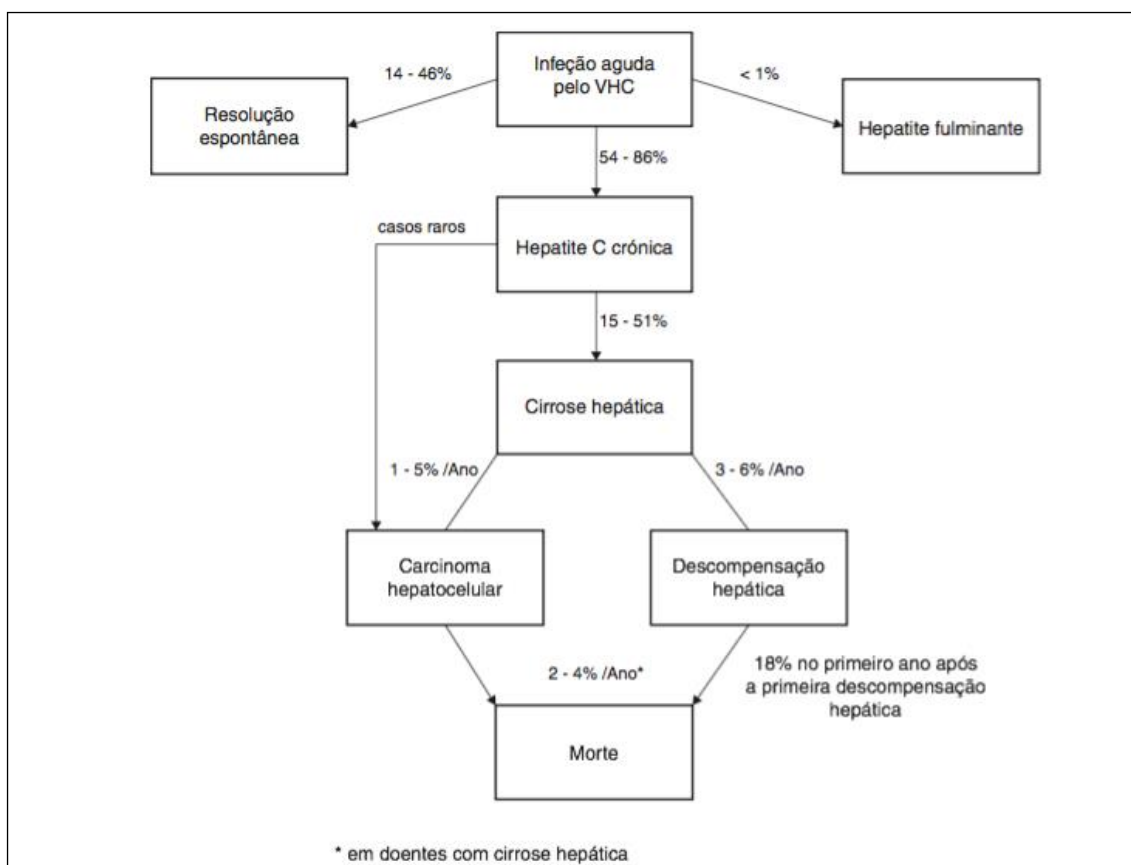


Figura 5 – História natural da infecção pelo VHC.

Fonte: Retirada da referência (6).